

LISTA PROTOCOALELOR TERAPEUTICE APROBATE PRIN ORDINUL MS/CNAS NR 140/127/2021- FEBR 2021

COD PROTOCOL	DENUMIRE	sublista/cod boala/cod P	continuare prescriere medic familie
B06AC01	INHIBITOR DE ESTERAZĂ C1, UMANĂ	C2-P6.22	DA, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE
J02AC05	ISAVUCONAZOLUM	C2- P1A, P9.1-P9.7, C3	DA, pentru formele cu administrare orala
J05AX18	LETERMOVIRUM (forma orală)	C2-P9.1, P9.7	DA, în P9.7 în baza scrisorii medicale emise de medicul specialist din centrele acreditate pentru activitatea de transplant medular
L01	TISAGENLECLEUCEL	C2-P3	NU
L01XC26	INOTUZUMAB OZOGAMICIN	C2-P3	NU
L01XE16	CRIZOTINIBUM	C2-P3	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
L01XX24	PEGASPAR GASUM	C2-P3	NU
L02BX03	ABIRATERONUM	C2-P3	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
L04AX04	LENALIDOMIDUM	C2-P3	NU
R07AX02	IVACAFTORUM	C2-P6.4	DA

Nota: protocoalele terapeutice ce nu au fost actualizate prin Ordinul MS/CNAS nr 140/127/2021 pot fi consultate pe site-ul CNAS in documentul "Lista protocoalelor terapeutice APROBATE PRIN ORDINUL MS/CNAS NR 1301/500/2008 CU MODIFICARILE SI COMPLETARILE ULTERIOARE - ACTUALIZATA IAN 2020 , "Lista protocoalelor terapeutice aprobatе prin Ordinul MS/CNAS nr 138/312/2020-februarie 2020", "Lista protocoalelor terapeutice aprobatе prin Ordinul MS/CNAS nr 866/649/2020 - mai 2020" si "Lista protocoalelor terapeutice aprobatе prin Ordinul MS/CNAS nr 14/69/2021- ianuarie 2021"

DCI INHIBITOR DE ESTERAZĂ C1, UMANĂ

1. INDICAȚII TERAPEUTICE

Inhibitorul de esterază C1, umană (pdC1-INH) este un produs derivat din plasmă umană, indicat pentru tratamentul și prevenția pre-procedurală al episoadelor de angioedem la pacienții adulți, adolescenți și copii (cu vârstă de 2 ani și peste) cu angioedem ereditar (AEE).

2. DEFINITIE

AEE este o boală genetică, rară, debilitantă și cu potențial letal. Este cauzat, în mare parte a cazurilor de deficiență 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 a bolii, simptomele, identice cu cele din tipul 1 și 2, sunt cauzate de mutațiile genetice de la nivelul genei factorului de coagulare FXII, a angiopoietinei 1, a plasminogenului sau a kininogenului 1. 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 nef tratați 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. Nef tratați, atacurile durează 2-8 zile. Între atacuri pacientul este asimptomatic.

3. DIAGNOSTIC

Diagnosticul de AEE se suspiciează 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).

Sимptomele 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 subtipurile de AEE cu valori normale de C1-INH (tipul 3) diagnosticul este stabilit prin testare genetică.

4. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

În programul de tratament cu pdC1-INH (tratament și prevenție pre-procedurală) pot fi incluși pacienții adulți, adolescenți și copii (cu vârstă 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.

În cazul tratamentului curativ de lungă durată, în primul an de tratament acesta va fi reevaluat și reavizat de către Centrul de Expertiză de AEE, inițial la 3 luni după începerea tratamentului, apoi la 6 luni și apoi anual sau ori de câte ori este nevoie.

5. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT

Nu beneficiază de tratament cu pdC1-INH pacienții cu hipersensibilitate la substanță activă sau excipienții produsului.

Deoarece există doar un număr limitat de cazuri cu administrarea pdC1-INH în perioada de sarcină, dar care nu au indicat reacții adverse asupra sarcinii sau asupra sănătății fătului/nou-născutului, administrarea acestuia la gravide și în perioada de alăptare trebuie să se facă numai dacă există o indicație clară în acest sens.

În rarele cazuri în care răspunsul la pdC1-INH nu este satisfăcător și necesită repetarea exagerată a dozelor, este necesară revizuirea indicației.

6. MOD DE ADMINISTRARE

pdC1-INH se prezintă sub formă de pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, sub 2 denumiri comerciale , respectiv Cinryze (pdC1-INH 10mg/ml) și Berinert (pdC1-INH 500UI). Un flacon de pdC1-INH soluție reconstituită corespunde unei doze de 500 UI.

După reconstituire medicamentul trebuie utilizat imediat.

pdC1-INH se administrează prin injecție intravenoasă, cu un debit de 1ml/minut.

Se recomandă notarea numărului lotului medicamentului utilizat în jurnalul pacientului.

Fiind un derivat de plasmă umană, la pacienții cu administrări repetitive/regulate, se va lua în considerare vaccinarea adecvată antihepatită A și B.

Temperatura de păstrare a medicamentului este între 15 și 25°C.

pdC1-INH(10mg/ml, 500UI) poate fi administrat de medicul specialist alergolog, pediatru, dermatolog, de medicină internă sau medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE.

Decizia de utilizare a tratamentului la domiciliu 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.

7. DOZE:

A. Tratamentul atacurilor de angioedem ereditar:

a. Adulți și adolescenți (12-17 ani):

pdC1-INH 10mg/ml: 1000 UI, administrat prin injecție intravenoasă la primele semne de atac. În caz de răspuns inadecvat, o a doua doză de 1000 UI se poate administra la 60 minute de la prima administrare sau mai devreme în caz de edem de căi respiratorii superioare.

pdC1-INH 500UI: 20 UI/kg masă corporală, administrat prin injecție intravenoasă la primele semne de atac.

b. Copii (2-11 ani):

Greutate > 25 kg:

- pdC1-INH 10mg/ml: 1000UI, administrat prin injecție intravenoasă, la primele semne de atac. În caz de răspuns inadecvat, o a doua doză de 1000 UI se poate administra la 60 minute de la prima administrare
- pdC1-INH 500UI: 20 UI/kg masă corporală, administrată prin injecție intravenoasă
- Greutate 10–25 kg:
 - pdC1-INH 10mg/ml: 500UI, administrat prin injecție intravenoasă, la primele semne de atac. În caz de răspuns inadecvat, o a doua doză de 500 UI se poate administra la 60 minute de la prima administrare
 - pdC1-INH 500UI: 20UI/kg masă corporală, administrată prin injecție intravenoasă

B. Tratamentul pre-procedural:

Indicații: intervenții/proceduri medicale, chirurgicale și stomatologice

a. Adulți:

- pdC1-INH 10mg/ml: 1000UI, administrat prin injecție intravenoasă în decurs de 24 de ore înaintea procedurii
- pdC1-INH 500 UI: 1000UI, administrat prin injecție intravenoasă cu mai puțin de 6 ore înaintea procedurii

b. Adolescenți (12-17 ani):

- pdC1-INH 10mg/ml: 1000UI, administrat prin injecție intravenoasă în decurs de 24 de ore înaintea procedurii
- pdC1-INH 500UI: 15-30 UI/kg masă corporală, administrat prin injecție intravenoasă, cu mai puțin de 6 ore înaintea procedurii

c. Copii (2-11ani):

Greutate > 25 kg:

- pdC1-INH 10mg/ml: 1000UI, administrat prin injecție intravenoasă în decurs de 24 de ore înaintea procedurii sau
- pdC1-INH 500UI: 15-30 UI/kg masă corporală, administrat prin injecție intravenoasă, cu mai puțin de 6 ore înaintea procedurii
- Greutate 10 - 25kg
- pdC1-INH 10mg/ml: 500UI, administrat prin injecție intravenoasă în decurs de 24 de ore înaintea procedurii sau
- pdC1-INH 500UI: 15-30 UI/kg masă corporală, administrat prin injecție intravenoasă, cu mai puțin de 6 ore înaintea procedurii

C. Tratamentul curativ de lungă durată (prevenția de rutina a atacurilor):

Indicații: recomandarea se va stabili individualizat în funcție de severitatea bolii

a. Adulți și adolescenți (12-17 ani):

- pdC1-INH 10mg/ml: 1000UI, administrat prin injecție intravenoasă la interval de 3-4 zile, cu posibilitatea ajustării dozei în funcție de răspunsul individual.

b. Copii (6-11 ani):

- pdC1-INH 10mg/ml: 500UI, administrat prin injecție intravenoasă o dată la 3 sau 4 zile este doza inițială recomandată. Este posibil ca intervalul de dozare și doza să trebuiască să fie ajustate în funcție de răspunsul individual.

În primul an de tratament Centrul de Expertiză de AEE va reevalua eficiența tratamentului și va decide continuarea acestuia, inițial la 3 luni de la începerea utilizării medicației, apoi la 6 luni și ulterior anual sau ori de câte ori este nevoie.

OBSERVAȚIE!

Pe tot parcursul tratamentului de preventie de rutina a 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.

8. PRESCRIERE ȘI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

- pdC1-INH (10mg/ml, 500UI) poate fi prescris de medicul specialist alergolog, pediatru, dermatolog, de medicină internă sau medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE.

În caz de tratament pre-procedural, se va prescrie o doză de medicație, în funcție de vârstă pacientului.

Pentru tratamentul curativ de lungă durată, inițial se va prescrie doza de pdC1-INH necesară pentru 1 lună de tratament, în funcție de varsta pacientului, cu prelungirea acesteia în funcție de durata tratamentului (din 3 în 3 luni).

Pentru tratamentul atacului (de urgență): pe prima rețetă se va prescrie doza necesară tratamentului a două atacuri, în funcție de varsta pacientului. 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.

În cazul tratamentului curativ de lungă durată, în primul an de tratament, Centrul de Expertiză de AEE va reevalua eficiența tratamentului și va indica continuarea/intreruperea acestuia, inițial la 3 luni de la începerea utilizării medicației, apoi la 6 luni și apoi anual sau ori de câte ori este nevoie.

DCI ISAVUCONAZOLUM

Isavuconazolul este un triazol de a doua generație cu activitate împotriva unui spectru larg de ciuperci importante din punct de vedere clinic. Precursorul său solubil în apă, sulfatul de isavuconazoniu, disponibil pentru administrare intravenoasa și orala, este aprobat în SUA și UE pentru tratamentul adulților cu aspergiloză invazivă și mucormicoză.

INDICAȚIA TERAPEUTICĂ

Pacienții adulți diagnosticați cu aspergiloză invazivă sau mucormicoză în condiții particulare

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

Pacienti adulti cu aspergiloza invaziva sau mucormicoza dovedita micologic si care indeplinesc minim una din conditiile de mai jos:

- pacienti cu aspergiloză invazivă sau – mucormicoză pentru care tratamentul cu amfotericina B si Voriconazol este contraindicat
- pacienti cu aspergiloză invazivă sau – mucormicoză care nu pot tolera opțiunile terapeutice actuale din cauza toxicității crescute, sau datorita interacțiunii cu alte medicamente pe care acești pacienti la iau
- pacienti cu aspergiloză invazivă sau – mucormicoză la care terapia cu Amfotericina B sau Voriconazol a dus la efect terapeutic bine documentat.

Aspergiloza invaziva la:

- pacienți imunocompromiși
- pacienții cu transplant alogenic de celule stem hematopoietice
- pacienții cu hemopatie malignă

CRITERII DE EXCLUDERE

Pacienti la care datele clinice, si biologice, microbiologice, imagistice si histopatologice nu sustin forma invaziva de aspergiloza

Pacienti cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții urmatori:

- Manitol (E421)
- Acid sulfuric

Pacienți cu sindrom de QT scurt congenital

Administrare concomitentă cu ketoconazol.

Administrare concomitentă cu o doză ridicată de ritonavir (>200 mg la fiecare 12 ore).

Administrare concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A4/5 precum rifampicină, rifabutină, carbamazepină, barbiturice cu durată lungă de acțiune (de exemplu fenobarbital), fenitoină și sunătoare sau cu inductorii moderați ai CYP3A4/5 precum efavirenz, nafcilină și etravirină.

EVALUAREA PRETERAPEUTICĂ

Una dintre formele clinice de aspergiloza diagnosticate prin examinările de mai jos la:

- pacienți imunocompromiși
- pacienți cu transplant alogenic de celule stem hematopoietice
- pacienții cu hemopatie malignă

Radiografia toracică ce evidențiază opacități pneumonice cu tendință la abcedare, infiltrate alveolare, din ce în ce mai difuze.

CT torace ce descrie o cavitate ce conține în interior o masă cu “semnul lunei” sau semnul Monad și la examinarea CT în dinamica, deplasarea micetomului, care „cade” în interiorul cavității la schimbarea poziției pacientului din decubit dorsal în decubit anterior.

Lavajul bronhoalveolar, punctia- biopsie cu ac fin sau toracoscopia cu biopsie sunt procedurile standard pentru diagnosticarea aspergilozei pulmonare invazive prin examinare microscopică directă și însămânțare de culturi ce vor fi pozitive pentru *A. fumigatus*.

Examenul ORL ce decelează infecție a canalului auditiv cu secreții verzi, zone hiperemice cu eventuale sângerări și la examenul micologic se evidențează *aspergilus*.

Examenul oftalmologic cu biopsia corpului vitros și culturi Gram și Giemsa pozitive. Este confirmat de apariția septurilor, hife dihotomizate la analiza lichidului vitreos.

Test PCR pozitiv.

Test imunoenzimatic de depistare a antigenului galactomannan pozitiv

DOZA DE ADMINISTRARE

Tratamentul se poate administra prin perfuzie intravenoasă (PEV) sau oral, dozele putând fi utilizate alternativ.

Doza de încărcare recomandată este de un flacon după reconstituire și diluare (echivalent la isavuconazol 200 mg) la fiecare 8 ore, în primele 48 de ore (în total 6 administrări), administrat prin PEV într-un interval de timp de minimum 1 oră sau administrare orala 200 mg la 8 ore, în primele 48 de ore.

Doza de întreținere recomandată este de 200 mg isavuconazol o dată pe zi, administrat fie sub forma de PEV fie oral, cu începere de la 12 până la 24 de ore după ultima doză de încărcare. Durata tratamentului trebuie stabilită pe baza răspunsului clinic.

În cazul unui tratament de lungă durată peste 6 luni trebuie evaluat cu atenție raportul beneficiu/risc

Datorită biodisponibilității orale ridicate (98%) trecerea de la administrarea intravenoasă la cea orală, respectiv de la administrarea orala la cea intravenoasă este adecvată în cazul în care aceasta are indicații clinice.

Mod de administrare la grupe speciale de pacienți

- Vârstnici (≥ 65 ani) Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici. Cu toate acestea, experiența clinică la pacienții vârstnici este limitată.
- Copii și adolescenți Siguranța și eficacitatea Isavuconazolla copii cu vîrstă sub 18 ani nu a fost încă stabilită. Nu sunt disponibile date.
- Insuficiență renală Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală, inclusiv cei cu boală renală stadiu terminal.
- Insuficiență hepatică Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasele ChildPugh A și B). Isavuconazolul a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C). Utilizarea la acești pacienți nu este recomandată, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul potențial depășește riscurile.

MONITORIZAREA RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT ȘI A TOXICITĂȚII:

Diminuarea pana la disparitia leziunilor descrise mai sus

Monitorizarea urmatoarelor tulburări:

- Tulburări hematologice și limfaticice : Neutropenie; Trombocitopenie; Pancitopenie; Leucopenie; Anemie
- Tulburări ale sistemului imunitar- Hipersensibilitate
- Tulburări metabolice și de nutriție- Hipokaliemie; Hipomagneziemie; Hipoglicemie; Hipoalbuminemie; Malnutriție
- Tulburări psihice - Delir - Depresie; Insomnie
- Tulburări ale sistemului nervos -Cefalee; Somnolență; Convulsii; Sincopă; Amețeală ; Parestezii; Encefalopatie; Presincopă; Neuropatie periferică; Disgeuzie; Tulburări acustice și vestibulare Vertij
- Tulburări cardiovasculare - Fibrilație atrială; Tachicardie; Bradicardie; Palpitații Flutter atrial; QT scurtat pe electrocardiogramă; Tachicardie supraventriculară; Extrasistole ventriculare; Extrasistole supraventriculare Tulburări vasculare Tromboflebită; Colaps circulator; Hipotensiune arterială
- Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale - Dispnee; Insuficiență respiratorie acută Bronhospasm; Tahipnee; Hemoptozie;

- Tulburări gastro-intestinale - Diaree; Greață; Durere abdominală Dispepsie; Constipație; Distensie abdominală
- Tulburări hepatobiliare -Valori ridicate ale testelor hepatice Hepatomegalie; Hepatită
- Valorile crescute ale testelor hepatice includ cazurile de valori crescute ale alanin aminotransferazei, valori crescute ale aspartat aminotransferazei, valori crescute ale fosfatazei alcaline din sânge, valori crescute ale bilirubinei din sânge, valori crescute ale lactat dehidrogenazei din sânge, valori crescute ale gama-glutamiltransferazei
- Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat - Erupție cutanată tranzitorie; Prurit; Peteșii; Alopecia;
- Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv - Durere lombară
- Tulburări renale și ale căilor urinare-Insuficiență renală;

PRESRIPTORI

Tratamentul se initiaza de catre medicii oncologi, hematologi, medicii specialisti din centrele acreditate pentru activitatea de transplant și nominalizate prin ordin al ministrului sănătății, alți medici din specialitati clinice conform competentelor si poate fi continuat, pentru administrarea orala in ambulatoriu de medici din specialitatile clinice, conform competentelor sau de catre medicul de familie in baza scrisorii medicale, in dozele si pe durata indicate in aceasta.

DCI LETERMOVIRUM (forma orală)

I. Indicația terapeutică

Letermovirum este indicat în tratamentul profilactic al reactivării infecției cu virusul citomegalic (CMV) și al bolii induse de virusul citomegalic la adulți CMV-seropozitivi [R+] la care s-a efectuat un transplant alogen de celule stem hematopoietice (TCSH).

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere în tratament

- Adulți cu vârstă ≥ 18 ani CMV-seropozitivi [R+]
- Pacienții care au primit un transplant alogen de celule stem hematopoietice

2. Criterii de excludere:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- femei aflate în perioada fertilă, dacă nu sunt îndeplinite toate condițiile Programului de prevenire a sarcinii
- pacienți de sex masculin care nu pot urma sau respecta măsurile contraceptive necesare
- Administrare concomitantă cu pimozidă.
- Administrare concomitantă cu alcaloizi din ergot.
- administrarea concomitantă cu dabigatran, atorvastatină, simvastatină, rosuvastatină sau pitavastatină.
- pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa Child Pugh C).
- pacienții cu insuficiență hepatică moderată asociată cu insuficiență renală moderată sau severă

III. Tratament

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat sub supravegherea unor medici cu experiență în transplantul de celule stem hematopoietice.

Tratamentul trebuie inceput după TCSH.

- Tratamentul poate să fie inițiat în ziua efectuării transplantului și nu mai târziu de 28 zile după transplant. Tratamentul profilactic cu letermovir trebuie continuat pe durata a 100 zile după transplant.

Mod de administrare:

- Tratamentul cu letermovir se administreaza oral o data pe zi,in doza de 480 mg. Comprimatele trebuie înghițite întregi și pot fi luate cu sau fără alimente. Comprimatul nu trebuie divizat, sfărâmat sau mestecat.

Durata de administrare:

- Siguranța și eficacitatea administrării letermovir pentru mai mult de 100 zile nu au fost studiate în studiile clinice.
- Profilaxia prelungită cu letermovir mai mult de 100 zile după transplant poate fi benefică la unii pacienți cu risc crescut de reactivare tardivă a infecției cu CMV.
- Administrarea profilactică de letermovir pentru mai mult de 100 zile necesită o evaluare atentă a raportului beneficiu risc.

Asociere cu alte medicamente:

- Risc de reacții adverse sau de diminuare a efectului terapeutic ca urmare a interacțiunilor cu alte medicamente
- Utilizarea letermovir concomitent cu anumite medicamente poate genera interacțiuni medicamentoase cunoscute sau potențial semnificative, unele dintre acestea putând duce la:
 - posibile reacții adverse semnificative din punct de vedere clinic, cauzate de expunerea mai mare la medicamentele administrate concomitent sau la letermovir.
 - scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatic ale medicamentului administrat concomitent poate determina scăderea efectului terapeutic al medicamentului respectiv.

Asocierea cu Ciclosporina:

În cazul în care letermovir este administrat concomitent cu ciclosporină, doza trebuie scăzută până la 240 mg, o dată pe zi.

- Dacă administrarea ciclosporinei este inițiată după începerea tratamentului cu letermovir, următoarea doză de letermovir trebuie scăzută la 240 mg, o dată pe zi.
- Dacă se întrerupe administrarea ciclosporinei, după începerea tratamentului cu letermovir, doza următoare de letermovir trebuie crescută la 480 mg, o dată pe zi.
- Dacă administrarea ciclosporinei este întreruptă temporar, din cauza valorilor crescute ale concentrațiilor plasmatic de ciclosporină, nu este necesară ajustarea dozei de letermovir.

IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Grupe speciale de pacienți

- Insuficiență hepatică - Nu este necesară ajustarea dozei de letermovir în cazurile de insuficiență hepatică ușoară (Clasa Child Pugh A) până la moderată (Clasa Child Pugh B). letermovir nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa Child Pugh C).
- Insuficiență hepatică asociată cu insuficiență renală- letermovir nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată asociată cu insuficiență renală moderată sau severă.
- Insuficiență renală - Nu este recomandată ajustarea dozei de letermovir la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. Nu se pot face recomandări privind dozele la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) care efectuează sau nu dializă. Eficacitatea și siguranța nu au fost demonstate la pacienții cu BRST.
- Copii și adolescenți - Siguranța și eficacitatea letermovir la pacienți cu vârstă sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date .

Interacțiuni medicamentoase

letermovir trebuie utilizat cu prudență concomitent cu medicamente care sunt substraturi ale CYP3A și al căror interval terapeutic este îngust (de exemplu, alfentanil, fentanil și chinidină), deoarece administrarea concomitentă poate determina creșterea concentrațiilor plasmatic ale medicamentelor care sunt substraturi ale CYP3A. Se recomandă monitorizarea atentă și/sau ajustarea dozelor medicamentelor care sunt substraturi al CYP3A administrate concomitent.

În cazul administrării concomitente cu ciclosporină, tacrolimus, sirolimus, în general este recomandată monitorizarea mai frecventă, în primele 2 săptămâni după inițierea și după oprirea tratamentului cu letermovir, precum și după schimbarea căii de administrare a letermovirului.

Letermovir este un inductor moderat al enzimelor și transportorilor. Efectul inductor poate determina scăderea concentrațiilor plasmatic ale unora dintre medicamentele metabolizate și transportate. Ca urmare, pentru voriconazol și fenitoină, se recomandă efectuarea monitorizării acțiunilor terapeutice ale medicamentului (therapeutic drug monitoring TDM). Administrarea concomitentă cu dabigatran trebuie evitată, din cauza riscului de reducere a eficacității acestuia.Letermovir poate crește concentrațiile plasmatic ale medicamentelor transportate de OATP1B1/3, cum sunt multe dintre statine.

Excipienți

letermovir conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului

În cazurile în care boala sau viremia ADN CMV au fost considerate semnificative clinic, profilaxia cu letermovir a fost întreruptă și s-a inițiat tratament sau terapie standard de îngrijire preventivă (pre-emptive therapy (PET)).

VI. Prescriptori: medicii din centrele acreditate pentru activitatea de transplant medular pe perioada internarii pacientului și ulterior, pe perioada stării post transplant, de către medicul hematolog sau medicul de familie aflat în relație contractuală cu casa de asigurări de sănătate la care pacientul se află în evidență, în baza scrisorii medicale emisa de medicul specialist din aceste centre. În scrisoarea medicală se va menționa obligatoriu doza de administrare și numarul de zile de tratament cu letermovir ramase din durata recomandată de administrare de 100 zile după transplant.

DCI TISAGENLECLEUCEL

A. Leucemie acută limfoblastică (LAL) cu celule B

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Leucemie acută limfoblastică (LAL) cu celule B, refractara, în recădere post-transplant, în a doua recădere sau recăderi ulterioare.

II. CRITERII DE INCLUDERE:

- Pacienții copii și adolescenți și pacienții adulți tineri, cu vârstă cuprinsă până la 25 ani inclusiv, cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu celule B, refractara, în recădere post-transplant, în a doua recădere sau recăderi ulterioare;

Nota. La pacientii cu varsta sub 3 ani includerea in tratament se va realiza numai dupa o atenta analiza beneficiu-risc

III. CONTRAINDICATII:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Trebuie avute în vedere contraindicațiile privind chimioterapia de limfodepletie.

IV. TRATAMENT

- Tisagenlecleucel trebuie administrat într-un centru calificat de tratament;
- Terapia trebuie inițiată sub îndrumarea și supervizarea unui cadru medical experimentat în tratarea neoplaziilor hematologice și instruit pentru administrarea medicamentului și monitorizarea pacienților tratați cu tisagenlecleucel;
- Înainte de administrarea perfuziei, trebuie să fie disponibil tocilizumab și echipament de urgență pentru fiecare pacient pentru eventualitatea apariției sindromului de eliberare de citokine. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în maximum 8 ore;
- Tisagenlecleucel este destinat exclusiv utilizării autologe;
- De regulă, fabricarea și eliberarea tisagenlecleucel durează 3-4 săptămâni.
- Tisagenlecleucel se administrează o singura data.
- Tratamentul va fi initiat după obținerea consimtamantului informat al pacientului/apartinatorilor acestuia.

Doze

Doze la pacienții copii și adolescenți și la pacienții adulți tineri, cu LAL cu celulă de tip B

- Pentru pacienții cu o greutate corporală de 50 kg și sub: $0,2 \text{ până la } 5,0 \times 10^6$ celule T CAR viabile/kg corp;
- Pentru pacienții cu o greutate corporală de peste 50 kg: $0,1 \text{ până la } 2,5 \times 10^8$ celule T CAR viabile (fără a fi în funcție de greutatea corporală).

Condiții premergătoare tratamentului (chimioterapie de limfodepletie)

Se recomandă administrarea chimioterapiei de limfodepletie înainte de administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel dacă, în intervalul de o săptămână de dinaintea administrării perfuziei, numărul de leucocite nu este ≤ 1000 celule/ μl .

Se recomandă perfuzarea tisagenlecleucel la 2 până la 14 zile de la finalizarea chimioterapiei de limfodepletie. Disponibilitatea tisagenlecleucel trebuie confirmată înainte de începerea regimului de limfodepletie. Dacă există o întârziere de peste 4 săptămâni între finalizarea chimioterapiei de limfodepletie și perfuzare și dacă numărul de leucocite este > 1000 celule/ μl , atunci pacientului trebuie să i se administreze din nou chimioterapie de limfodepletie înainte de a i se administra tisagenlecleucel.

LAL cu celulă de tip B

Regimul recomandat de chimioterapie de limfodepletie este:

- Fludarabină ($30 \text{ mg}/\text{m}^2$ intravenos, zilnic, timp de 4 zile) și ciclofosfamidă ($500 \text{ mg}/\text{m}^2$ intravenos, zilnic, timp de 2 zile, începând din ziua administrării primei doze de fludarabină).

În cazul în care pacientul a prezentat anterior cistită hemoragică de gradul 4 la administrarea ciclofosfamidei sau a demonstrat o stare chimiorefractară în urma unui regim care a conținut ciclofosfamidă, administrat cu scurt timp înaintea chimioterapiei de limfodepletie, atunci trebuie utilizată următoarea schemă:

- Citarabină ($500 \text{ mg}/\text{m}^2$ intravenos, zilnic, timp de 2 zile) și etoposid ($150 \text{ mg}/\text{m}^2$ intravenos, zilnic, timp de 3 zile, începând din ziua administrării primei doze de citarabină).

Chimioterapia de limfodepletie poate fi omisă dacă leucograma pacientului indică ≤ 1000 celule/ μl cu 1 săptămână înainte de perfuzarea tisagenlecleucel.

Tratament premergător

Pentru a reduce la minimum posibilele reacții acute asociate perfuziei, se recomandă ca pacienților să li se administreze tratament prealabil cu paracetamol și difenhidramină sau un alt medicament antihistaminic H1 cu aproximativ 30 până la 60 minute înainte de perfuzia tisagenlecleucel. Nu trebuie utilizați corticosteroizi decât în caz de urgență cu potențial letal.

Monitorizare după perfuzare

- Pacienții trebuie monitorizați zilnic, în primele 10 zile de la perfuzare, pentru a se identifica semne și simptome ale unui posibil sindrom de eliberare de citokine, evenimente neurologice și alte toxicități. Trebuie avuta în vedere spitalizarea pacientului în primele 10 zile după perfuzare și la apariția primelor semne/simptome ale sindromului de eliberare de citokine și/sau ale evenimentelor neurologice;
- După primele 10 zile de la perfuzare, pacientul trebuie monitorizat la latitudinea medicului
- Pacienții trebuie sfătuți să rămână în proximitatea (la o distanță de maximum 2 ore) centrului calificat de tratament timp de minimum 4 săptămâni după perfuzare.

Mod de administrare

Tisagenlecleucel este numai pentru administrare intravenoasă.

Măsuri de precauție de avut în vedere înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Acest medicament conține celule sanguine umane modificate genetic. Cadrele medicale care manipulează tisagenlecleucel trebuie să ia măsuri adecvate de precauție (să poarte mănuși și ochelari de protecție) pentru a evita posibila transmitere a bolilor infecțioase, asemănător oricărui material de origine umană.

Pregătirea pentru administrarea perfuziei

Înainte de perfuzarea tisagenlecleucel, trebuie să se confirme faptul că identitatea pacientului corespunde informațiilor unice, esențiale, ale pacientului de pe punga(ile) de perfuzare.

Decongelarea tisagenlecleucel și administrarea perfuziei trebuie sincronizate. Momentul de începere a perfuzării trebuie confirmat în avans și ajustat în funcție de decongelare astfel încât tisagenlecleucel să fie gata de administrare prin perfuzare atunci când pacientul este pregătit. Odată decongelat și ajuns la temperatura ambientală (20°C - 25°C), tisagenlecleucel trebuie perfuzat în decurs de 30 minute pentru a menține nivelul maxim de viabilitate a medicamentului, inclusiv orice întrerupere pe durata perfuzării.

Administrare

Tisagenlecleucel trebuie administrat prin perfuzare intravenoasă, printr-o tubulatură fără latex pentru administrare intravenoasă, fără filtru de depletie leucocitară, la aproximativ 10 până la 20 ml pe minut, prin curgere gravitațională. Trebuie perfuzat conținutul integral al pungii(ilor) de perfuzare. Pentru pregătirea tubulaturii, trebuie utilizată soluție de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) pentru injectare înainte de administrarea perfuziei și pentru clătire după administrarea acesteia. După perfuzarea volumului complet de tisagenlecleucel, punga de perfuzare trebuie clătită cu 10 până la 30 ml soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), prin clătire inversă pentru a asigura perfuzarea a cât mai multe celule la pacient.

Dacă volumul de tisagenlecleucel care va fi administrat este ≤ 20 ml, se poate utiliza injectarea rapidă intravenos ca metodă alternativă de administrare.

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI SI PRECAUTII:

- Pentru a asigura trasabilitatea, numele produsului, numărul lotului și numele pacientului tratat trebuie păstrate pentru o perioadă de 30 ani.
- Nu trebuie efectuată perfuzarea decât după rezolvarea oricărora dintre afecțiunile de mai jos:
 - Reacții adverse grave nerezolvate (mai ales reacții pulmonare, cardiaice sau hipotensiune arterială) determinate de chimioterapii anterioare;
 - Infecție activă necontrolată;
 - Boală activă grefă-contra-gazdă (GVHD);

- Agravare clinică semnificativă a leucemiei după chimioterapia de limfodepletie.
- Trebuie asigurat tratament adekvat profilactic și terapeutic împotriva infecțiilor. Trebuie asigurată rezolvarea completă a oricărora infecții existente.
- În cazul neutropeniei febrile, infecția trebuie evaluată și tratată în mod corespunzător cu antibiotice cu spectru larg, lichide și alte măsuri de susținere, după cum este indicat din punct de vedere medical.
- Pacienții tratați cu tisagenlecleucel nu trebuie să doneze sânge, organe, țesuturi sau celule.
- La 3 luni de la perfuzare se va evalua răspunsul la tratament definit ca remisie completa (CR) sau, remisie incompleta cu hemogramă incompleta (CRi)
 - Remisia completa (CR) este definită ca <5% blasti în medula osoasă, fără dovezi de boala extramedulară și recuperare completă a valorilor hematologice din sângele periferic (trombocite > 100000/ μ l și număr absolut de neutrofile > 1000/ μ l) fără transfuzie sanguină
 - Remisie incompleta cu recuperare hematologică incompleta (CRi) este definită ca <5% blasti în medula osoasă, fără dovezi de boala extramedulară și fără recuperare completă a valorilor hematologice din sângele periferic, cu sau fără transfuzie sanguină (trombocite < 100 000/ μ l și număr absolut de neutrofile < 1000/ μ l)
- Monitorizarea răspunsului la tratament al pacientilor după administrarea tisagenlecleucel (prin examenul sangelui periferic și al medulvei osoase, examen SNC, examen fizic și și al lichidului cefalorahidian) se va efectua lunar în primele 6 luni după administrare, ulterior la fiecare 3 luni timp de până la 2 ani și apoi la fiecare 6 luni timp de până la 5 ani
- Sindromul de eliberare de citokine
 - Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne sau simptome ale sindromului de eliberare de citokine ce pot include: febră crescută, rigiditate, mialgie, artralgie, greață, vârsături, diaree, diaforeză, erupții cutanate tranzitorii, anorexie, fatigabilitate, céfalee, hipotensiune arterială, dispnee, tahipnee, hipoxie, insuficiență cardiacă și aritmie, insuficiență renală și insuficiență hepatică, însoțită de valori crescute ale aspartat aminotransferazei (AST), valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) sau valori crescute ale bilirubinei totale; În unele cazuri, pot apărea coagulare intravasculară diseminată (DIC), cu niveluri scăzute de fibrinogen, sindromul scurgerilor la nivelul capilarelor (CLS), sindromul activării macrofagelor (MAS) și limfohistiocitoză hemofagocitică (HLH) în contextul sindromului de eliberare de citokine.
 - Factorii de risc sunt: încarcatură tumorală accentuată pre-perfuzare, încarcatură tumorală necontrolată sau accelerată după chimioterapia de limfodepletie, infecție

activă și debut prematur al febrei sau sindromului de eliberare de citokine după perfuzarea tisagenlecleucel.

- În aproape toate cazurile, apariția sindromului de eliberare de citokine a avut loc între 1 până la 10 zile (debut median în 3 zile) de la perfuzarea tisagenlecleucel. Timpul median până la rezolvarea sindromului de eliberare de citokine a fost de 8 zile.

Algoritmul de management al sindromului de eliberare de citokine

- Sindromul de eliberare de citokine trebuie tratat exclusiv în funcție de tabloul clinic al pacientului și conform algoritmului de management al sindromului de eliberare de citokine furnizat în tabelul de mai jos.
- Terapia pe bază de anti-IL-6, cum este tocilizumab, a fost administrată în cazuri moderate sau severe de sindrom de eliberare de citokine asociat cu tisagenlecleucel. O doză de tocilizumab per pacient trebuie să fie la îndemâna și disponibilă pentru administrare înainte de perfuzarea tisagenlecleucel. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în maximum 8 ore.
- În situații de urgență cu potențial letal, se pot administra corticosteroizi.
- Pentru tratarea sindromului de eliberare de citokine asociat cu administrarea tisagenlecleucel nu se recomandă administrarea antagoniștilor factorului de necroză tumorală (TNF).

Severitatea sindromului de eliberare de citokine	Tratament
<p>Sindrom prodromal: Febră de grad scăzut, fatigabilitate, anorexie</p>	Se observă pacientul; se exclude diagnosticul de infecție; se administrează antibiotice conform recomandărilor locale dacă pacientul este neutropenic; se asigură susținere simptomatică.
<p>Sindromul de eliberare de citokine care necesită intervenție ușoară – unul sau mai multe dintre următoarele simptome:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Febră mare – Hipoxie – Hipotensiune arterială ușoară <p>Sindromului de eliberare de citokine care necesită intervenție moderată până la agresivă - unul sau mai multe dintre următoarele simptome:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Instabilitate hemodinamică în ciuda administrării intravenoase de fluide și susținere vasopresoare – Agravarea detresei respiratorii, inclusiv infiltrate pulmonare, creșterea necesarului de oxigen, inclusiv oxigen în flux crescut și/sau necesitatea ventilăției mecanice – Deteriorare rapidă a stării clinice 	<p>Se administrează antipiretice, oxigen, fluide intravenos și/sau vasopresoare în doză mică, după cum este necesar.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se administrează vasopresoare în doză mare sau multiple, oxigen, ventilație mecanică și/sau alte măsuri de susținere, după cum este necesar. • Se administrează tocilizumab. <ul style="list-style-type: none"> - Pacient cu masă corporală sub 30 kg: 12 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră - Pacient cu masă corporală ≥ 30 kg: 8 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră (doză maximă 800 mg) <p>Se repetă administrarea tocilizumab după cum este necesar, la un interval minim de 8 ore, dacă nu există nicio ameliorare clinică.</p> <p>Dacă nu există nicio reacție de răspuns la a doua doză de tocilizumab, se are în vedere o a treia doză de tocilizumab sau se implementează măsuri alternative pentru tratarea sindromului de eliberare de citokine.</p> <p>Se limitează la un total maxim de 4 doze de tocilizumab.</p> • Dacă nu are loc o îmbunătățire clinică în 12-18 ore de la prima doză de tocilizumab sau situația se agravează în orice moment, se administrează metilprednisolon 2 mg/kg ca doză inițială, apoi 2 mg/kg pe zi până când vasopresoarele și oxigenul în doză mare nu mai sunt necesare, apoi doza se reduce treptat.

- **Reacții adverse de natură neurologică**

- Pacienții trebuie monitorizați cu privire la evenimente neurologice (encefalopatie, stare de confuzie sau delir, nivel scăzut de conștiință, convulsii, afazie și tulburare de vorbire). În cazul evenimentelor neurologice, pacienții trebuie diagnosticați și tratați în funcție de fiziopatologia existentă și în conformitate cu protocoalele locale.
- Cele mai mult tipuri de evenimente neurologice au apărut în decurs de 8 săptămâni de la administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel și au fost tranzitorii. Timpul median până la debutul primelor evenimentelor neurologice a fost de 8 zile în LAL cu celulă B. Timpul median până la rezolvare a fost de 7 zile pentru LAL cu celulă B.

- Pacienții pot prezenta în continuare citopenie timp de câteva săptămâni după chimioterapia de limfodeplecie și perfuzarea tisagenlecleucel și trebuie tratați conform recomandărilor standard. Nu se recomandă administrarea de factori de creștere mieloizi, mai ales factor de stimulare a coloniei de celule macrofage (GM-CSF), care pot agrava simptomele sindromului de eliberare de citokine, în decursul primelor 3 săptămâni după perfuzarea tisagenlecleucel sau până la rezolvarea sindromului de eliberare de citokine.
- Pacienții tratați cu tisagenlecleucel trebuie monitorizați pe toată durata vieții pentru a se identifica apariția neoplaziilor secundare.
- Nivelurile imunoglobulinei trebuie monitorizate după tratamentul cu tisagenlecleucel. La pacienții cu niveluri scăzute de imunoglobulină, trebuie implementate măsuri de precauție, cum sunt măsuri de precauție împotriva infecțiilor, profilaxie cu antibiotic și înlocuirea imunoglobulinei în funcție de vîrstă și în conformitate cu recomandările standard.
- Pentru a reduce la minimum riscul apariției sindromului lizei tumorale (TLS), pacienții cu valori crescute ale acidului uric sau cu încărcare tumorală mare trebuie să administreze, înainte de administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel, alopurinol sau un medicament profilactic alternativ. Semnele și simptomele TLS trebuie monitorizate și evenimentele trebuie tratate în funcție de recomandările standard.
- Pacienții cu antecedente de tulburare activă a SNC sau insuficiență renală, hepatică, pulmonară sau cardiacă necesită atenție specială.
- Nu se recomandă ca pacienților să li se administreze tisagenlecleucel în decurs de 4 luni de la un transplant alogen cu celule stem (SCT) din cauza riscului potențial ca tisagenlecleucel să agraveze GVHD. Leucafereza pentru fabricarea tisagenlecleucel trebuie efectuată la minimum 12 săptămâni după SCT alogen.
- Screening-ul pentru HBV, HCV și HIV trebuie efectuat în conformitate cu recomandările clinice înainte de recoltarea celulelor pentru fabricarea medicamentului. Reactivarea virusului hepatitei B (HBV) poate avea loc la pacienții tratați cu medicamentele direcționate împotriva celulelor B și pot determina apariția hepatitei fulminante, insuficienței hepatice și decesului.
- Nu se recomandă tisagenlecleucel dacă pacientul a prezentat recădere cu leucemie CD19-negativă după tratament anterior anti-CD19.
- Datorită porțiunilor limitate și scurte de informații genetice identice între vectorul lentiviral utilizat pentru a crea tisagenlecleucel și HIV, unele teste comerciale cu acid nucleic pentru HIV (NAT) pot determina rezultate false pozitive.
- Pacienții care nu au fost expuși anterior la dextran și dimetil sulfoxid (DMSO) trebuie observați cu atenție în primele minute ale perioadei de administrare a perfuziei.
- Tisagenlecleucel nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vîrstă fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

VI. PRESCRIPTORI:

Tratamentului se prescrie și se administrează de către medicii din specialitatile hematologie și onco hematologie pediatrică din centrele calificate pentru administrarea tisagenlecleucel.

B. Limfom difuz cu celulă mare de tip B (DLBCL)

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Limfom difuz, cu celulă mare de tip B, recidivant sau refractor (DLBCL)

II. CRITERII DE INCLUDERE:

- Pacienții adulți cu limfom difuz, cu celulă mare de tip B, recidivant sau refractor (DLBCL), după două sau mai multe linii de terapie sistemică.

III. CONTRAINDIКАȚII:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Trebuie avute în vedere contraindicațiile privind chimioterapia de limfodepletie.

IV. TRATAMENT

- Tisagenlecleucel trebuie administrat într-un centru calificat de tratament;
- Terapia trebuie inițiată sub îndrumarea și supervizarea unui cadru medical experimentat în tratarea neoplaziilor hematologice și instruit pentru administrarea medicamentului și monitorizarea pacienților tratați cu tisagenlecleucel;
- Înainte de administrarea perfuziei, trebuie să fie disponibil tocilizumab și echipament de urgență per fiecare pacient pentru eventualitatea apariției sindromului de eliberare de citokine. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în maximum 8 ore;
- Tisagenlecleucel este destinat exclusiv utilizării autologe;
- De regulă, fabricarea și eliberarea tisagenlecleucel durează 3-4 săptămâni.
- Tisagenlecleucel se administrează o singura data.
- Tratamentul va fi inițiat după obținerea consimtamantului informat al pacientului.

Doze

Doze la pacienții adulți cu DLBCL

- 0,6 până la 6×10^8 celule T CAR viabile (fără a fi în funcție de greutatea corporală).

Condiții premergătoare tratamentului (chimioterapie de limfodepletie)

Se recomandă administrarea chimioterapiei de limfodepletie înainte de administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel dacă, în intervalul de o săptămână de dinaintea administrării perfuziei, numărul de leucocite nu este ≤ 1000 celule/ μl .

Se recomandă perfuzarea tisagenlecleucel la 2 până la 14 zile de la finalizarea chimioterapiei de limfodepletie. Disponibilitatea tisagenlecleucel trebuie confirmată înainte de începerea regimului de limfodepletie. Dacă există o întârziere de peste 4 săptămâni între finalizarea chimioterapiei de limfodepletie și perfuzare și dacă numărul de leucocite este > 1000 celule/ μl , atunci pacientului trebuie să i se administreze din nou chimioterapie de limfodepletie înainte de a i se administra tisagenlecleucel.

DLBCL

Regimul recomandat de chimioterapie de limfodepletie este:

- Fludarabină (25 mg/m^2 intravenos, zilnic, timp de 3 zile) și ciclofosfamidă (250 mg/m^2 intravenos, zilnic, timp de 3 zile, începând din ziua administrării primei doze de fludarabină).

În cazul în care pacientul a prezentat anterior cistită hemoragică de gradul 4 la administrarea ciclofosfamidei sau a demonstrat o stare chimiorefractară în urma unui regim care a conținut ciclofosfamidă, administrat cu scurt timp înaintea chimioterapiei de limfodepletie, atunci trebuie utilizată următoarea schemă:

- Bendamustină (90 mg/m^2 intravenos, zilnic, timp de 2 zile).

Chimioterapia de limfodepletie poate fi omisă dacă leucograma pacientului indică ≤ 1000 celule/ μl cu 1 săptămână înainte de perfuzarea tisagenlecleucel.

Tratament premergător

Pentru a reduce la minimum posibilele reacții acute asociate perfuziei, se recomandă ca pacienților să li se administreze tratament prealabil cu paracetamol și difenhidramină sau un alt medicament antihistaminic H1 cu aproximativ 30 până la 60 minute înainte de perfuzia tisagenlecleucel. Nu trebuie utilizați corticosteroizi decât în caz de urgență cu potențial letal.

Monitorizare după perfuzare

- Pacienții trebuie monitorizați zilnic, în primele 10 zile de la perfuzare, pentru a se identifica semne și simptome ale unui posibil sindrom de eliberare de citokine, evenimente neurologice și alte toxicități. Trebuie avuta în vedere spitalizarea pacientului în primele 10 zile după perfuzare și la apariția primelor semne/simptome ale sindromului de eliberare de citokine și/sau ale evenimentelor neurologice.

- După primele 10 zile de la perfuzare, pacientul trebuie monitorizat la latitudinea medicului
- Pacienții trebuie sfătuți să rămână în proximitatea (la o distanță de maximum 2 ore) centrului calificat de tratament timp de minimum 4 săptămâni după perfuzare.

Mod de administrare

Tisagenlecleucel este numai pentru administrare intravenoasă.

Măsuri de precauție de avut în vedere înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Acest medicament conține celule sanguine umane modificate genetic. Cadrele medicale care manipulează tisagenlecleucel trebuie să ia măsuri adecvate de precauție (să poarte mănuși și ochelari de protecție) pentru a evita posibila transmitere a bolilor infecțioase, asemănător oricărui material de origine umană.

Pregătirea pentru administrarea perfuziei

Înainte de perfuzarea tisagenlecleucel, trebuie să se confirme faptul că identitatea pacientului corespunde informațiilor unice, esențiale, ale pacientului de pe punga(ile) de perfuzare.

Decongelarea tisagenlecleucel și administrarea perfuziei trebuie sincronizate. Momentul de începere a perfuzării trebuie confirmat în avans și ajustat în funcție de decongelare astfel încât tisagenlecleucel să fie gata de administrare prin perfuzare atunci când pacientul este pregătit. Odată decongelat și ajuns la temperatura ambientală (20°C-25°C), tisagenlecleucel trebuie perfuzat în decurs de 30 minute pentru a menține nivelul maxim de viabilitate a medicamentului, inclusiv orice întrerupere pe durata perfuzării.

Administrare

Tisagenlecleucel trebuie administrat prin perfuzare intravenoasă, printr-o tubulatură fără latex pentru administrare intravenoasă, fără filtru de depletie leucocitară, la aproximativ 10 până la 20 ml pe minut, prin curgere gravitațională. Trebuie perfuzat conținutul integral al pungii(ilor) de perfuzare. Pentru pregătirea tubulaturii, trebuie utilizată soluție de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) pentru injectare înainte de administrarea perfuziei și pentru clătire după administrarea acesteia. După perfuzarea volumului complet de tisagenlecleucel, punga de perfuzare trebuie clătită cu 10 până la 30 ml soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), prin clătire inversă pentru a asigura perfuzarea a cât mai multe celule la pacient.

Dacă volumul de tisagenlecleucel care va fi administrat este ≤ 20 ml, se poate utiliza injectarea rapidă intravenos ca metodă alternativă de administrare.

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI SI PRECAUTII:

- Pentru a asigura trasabilitatea, numele produsului, numărul lotului și numele pacientului tratat trebuie păstrate pentru o perioadă de 30 ani.
- Nu trebuie efectuată perfuzarea decât după rezolvarea oricărora dintre afecțiunile de mai jos.
 - Reacții adverse grave nerezolvate (mai ales reacții pulmonare, cardiace sau hipotensiune arterială) determinate de chimioterapii anterioare;

- Infecție activă necontrolată;
 - Boală activă grefă-contra-gazdă (GVHD);
 - Agravare clinică semnificativă a leucemiei după chimioterapie de limfodepletie.
- Trebuie asigurat tratament adekvat profilactic și terapeutic împotriva infecțiilor. Trebuie asigurată rezolvarea completă a oricărora infecții existente.
 - În cazul neutropeniei febrile, infecția trebuie evaluată și tratată în mod corespunzător cu antibiotice cu spectru larg, lichide și alte măsuri de susținere, după cum este indicat din punct de vedere medical.
 - Pacienții tratați cu tisagenlecleucel nu trebuie să doneze sânge, organe, țesuturi sau celule.
 - La 3 luni de la perfuzare se va evalua raspunsul la tratament definit ca raspuns complet sau raspuns parțial; pacienții cu raspuns parțial se reevaluează la 6 luni de la perfuzare în vederea confirmării/infirmării obtinerii raspunsului complet
 - Monitorizarea raspunsului la tratament al pacienților după administrarea tisagenlecleucel (prin metode imagistice, examen fizic, biopsie de maduva osoasă, evaluarea simptomelor de tip B) se va efectua în ziua 28 apoi în lunile 3, 6, 9, 12, 18 și 24 și ulterior la fiecare 12 luni timp de până la 5 ani
 - Sindromul de eliberare de citokine
 - Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne sau simptome ale sindromului de eliberare de citokine ce pot include: febră crescută, rigiditate, mialgie, artralgie, greață, vârsături, diaree, diaforeză, erupții cutanate tranzitorii, anorexie, fatigabilitate, cefalee, hipotensiune arterială, dispnee, tahipnee, hipoxie, insuficiență cardiacă și aritmie, insuficiență renală și insuficiență hepatică, însoțită de valori crescute ale aspartat aminotransferazei (AST), valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) sau valori crescute ale bilirubinei totale; În unele cazuri, pot apărea coagulare intravasculară diseminată (DIC), cu niveluri scăzute de fibrinogen, sindromul scurgerilor la nivelul capilarelor (CLS), sindromul activării macrofagelor (MAS) și limfohistiocitoză hemofagocitică (HLH) în contextul sindromului de eliberare de citokine.
 - Încarcatura tumorală accentuată anterior perfuzării tisagenlecleucel a fost identificată ca factor de risc pentru dezvoltarea sindromului de eliberare de citokine sever la pacienți adulți cu DLBCL.
 - În aproape toate cazurile, apariția sindromului de eliberare de citokine a avut loc între 1 până la 10 zile (debut median în 3 zile) de la perfuzarea tisagenlecleucel. Timpul median până la rezolvarea sindromului de eliberare de citokine a fost de 8 zile.

Algoritmul de management al sindromului de eliberare de citokine

- Sindromul de eliberare de citokine trebuie tratat exclusiv în funcție de tabloul clinic al pacientului și conform algoritmului de management al sindromului de eliberare de citokine furnizat în tabelul de mai jos.
- Terapia pe bază de anti-IL-6, cum este tocilizumab, a fost administrată în cazuri moderate sau severe de sindrom de eliberare de citokine asociat cu tisagenlecleucel. O doză de tocilizumab per pacient trebuie să fie la îndemână și disponibilă pentru administrare înainte de perfuzarea tisagenlecleucel. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în maximum 8 ore.
- În situații de urgență cu potențial letal, se pot administra corticosteroizi.
- Pentru tratarea sindromului de eliberare de citokine asociat cu administrarea tisagenlecleucel nu se recomandă administrarea antagoniștilor factorului de necroză tumorală (TNF).

Severitatea sindromului de eliberare de citokine	Tratament
Sindrom prodromal: Febră de grad scăzut, fatigabilitate, anorexie	Se observă pacientul; se exclude diagnosticul de infecție; se administrează antibiotice conform recomandărilor locale dacă pacientul este neutropenic; se asigură susținere simptomatică.
Sindromul de eliberare de citokine care necesită intervenție ușoară – unul sau mai multe dintre următoarele simptome: – Febră mare – Hipoxie – Hipotensiune arterială ușoară	Se administrează antipiretice, oxigen, fluide intravenos și/sau vasopresoare în doză mică, după cum este necesar.
Sindromului de eliberare de citokine care necesită intervenție moderată până la agresivă - unul sau mai multe dintre următoarele simptome: – Instabilitate hemodinamică în ciuda administrării intraveneoase de fluide și susținere vasopresoare – Agravarea detresei respiratorii, inclusiv infiltrate pulmonare, creșterea necesarului de oxigen, inclusiv oxigen în flux crescut și/sau necesitatea ventilației mecanice – Deteriorare rapidă a stării clinice	<ul style="list-style-type: none"> • Se administrează vasopresoare în doză mare sau multiple, oxigen, ventilație mecanică și/sau alte măsuri de susținere, după cum este necesar. • Se administrează tocilizumab. <ul style="list-style-type: none"> - Pacient cu masă corporală sub 30 kg: 12 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră - Pacient cu masă corporală ≥ 30 kg: 8 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră (doză maximă 800 mg) <p>Se repetă administrarea tocilizumab după cum este necesar, la un interval minim de 8 ore, dacă nu există nicio ameliorare clinică.</p> <p>Dacă nu există nicio reacție de răspuns la a doua doză de tocilizumab, se are în vedere o a treia doză de tocilizumab sau se implementează măsuri alternative pentru tratarea sindromului de eliberare de citokine.</p> <p>Se limitează la un total maxim de 4 doze de tocilizumab.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dacă nu are loc o îmbunătățire clinică în 12-18 ore de la prima doză de tocilizumab sau situația se agravează în orice moment, se administrează metilprednisolon 2 mg/kg ca doză inițială, apoi 2 mg/kg pe zi până când vasopresoarele și oxigenul în doză mare nu mai sunt necesare, apoi doza se reduce treptat.

- **Reacții adverse de natură neurologică**

- Pacienții trebuie monitorizați cu privire la evenimente neurologice (encefalopatie, stare de confuzie sau delir, nivel scăzut de conștiință, convulsiile, afazie și tulburare de vorbire). În cazul evenimentelor neurologice, pacienții trebuie diagnosticați și tratați în funcție de fiziopatologia existentă și în conformitate cu protocolele locale.
- Cele mai mult tipuri de evenimente neurologice au apărut în decurs de 8 săptămâni de la administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel și au fost tranzitorii. Timpul median până la debutul primelor evenimentelor neurologice a fost de 6 zile în DLBCL. Timpul median până la rezolvare a fost de 13 zile pentru DLBCL.

- Pacienții pot prezenta în continuare citopenie timp de câteva săptămâni după chimioterapia de limfodeplezie și perfuzarea tisagenlecleucel și trebuie tratați conform recomandărilor standard. Nu se recomandă administrarea de factori de creștere mieloizi, mai ales factor de stimulare a coloniei de celule macrofage (GM-CSF), care pot agrava simptomele sindromului

de eliberare de citokine, în decursul primelor 3 săptămâni după perfuzarea tisagenlecleucel sau până la rezolvarea sindromului de eliberare de citokine.

- Pacienții tratați cu tisagenlecleucel trebuie monitorizați pe toată durata vieții pentru a se identifica apariția neoplaziilor secundare.
- Nivelurile imunoglobulinei trebuie monitorizate după tratamentul cu tisagenlecleucel. La pacienții cu niveluri scăzute de imunoglobulină, trebuie implementate măsuri de precauție, cum sunt măsuri de precauție împotriva infecțiilor, profilaxie cu antibiotic și înlocuirea imunoglobulinei în funcție de vîrstă și în conformitate cu recomandările standard.
- Pentru a reduce la minimum riscul apariției sindromului lizei tumorale (TLS), pacienții cu valori crescute ale acidului uric sau cu încărcare tumorală mare trebuie să administreze, înainte de administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel, alopurinol sau un medicament profilactic alternativ. Semnele și simptomele TLS trebuie monitorizate și evenimentele trebuie tratate în funcție de recomandările standard.
- Pacienții cu antecedente de tulburare activă a SNC sau insuficiență renală, hepatică, pulmonară sau cardiacă necesită atenție specială.
- Nu se recomandă ca pacienților să li se administreze tisagenlecleucel în decurs de 4 luni de la un transplant alogen cu celule stem (SCT) din cauza riscului potențial ca tisagenlecleucel să agraveze GVHD. Leucafereza pentru fabricarea tisagenlecleucel trebuie efectuată la minimum 12 săptămâni după SCT alogen.
- Screening-ul pentru HBV, HCV și HIV trebuie efectuat în conformitate cu recomandările clinice înainte de recoltarea celulelor pentru fabricarea medicamentului. Reactivarea virusului hepatitei B (HBV) poate avea loc la pacienții tratați cu medicamentele direcționate împotriva celulelor B și pot determina apariția hepatitei fulminante, insuficienței hepaticе și decesului.
- Nu se recomandă tisagenlecleucel dacă pacientul a prezentat recădere cu leucemie CD19-negativă după tratament anterior anti-CD19.
- Datorită porțiunilor limitate și scurte de informații genetice identice între vectorul lentiviral utilizat pentru a crea tisagenlecleucel și HIV, unele teste comerciale cu acid nucleic pentru HIV (NAT) pot determina rezultate false pozitive.
- Pacienții care nu au fost expuși anterior la dextran și dimetil sulfoxid (DMSO) trebuie observați cu atenție în primele minute ale perioadei de administrare a perfuziei.
- Tisagenlecleucel nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vîrstă fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

VI. PRESCRIPTORI:

Tratamentul se prescrie si se administreaza de către medicii din specialitatea hematologie din centrele calificate pentru administrare

DCI INOTUZUMAB OZOGAMICIN

I. Indicatii:

INOTUZUMAB OZOGAMICIN este indicat:

- ca monoterapie pentru tratamentul adulților cu leucemie acută limfoblastică recidivată sau refractoră (LAL) cu precursori de celule B, pozitive pentru CD22.
- ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu LAL cu precursori de celule B cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) recidivată sau refractoră, la care tratamentul cu cel puțin un inhibitor de tirozin-kinază (ITK) să fi eșuat.

II. Criterii de includere in tratament:

- Pacienti adulți cu LAL recidivată sau refractoră, cu precursori de celule B pozitive pentru CD22.
- Pacienți adulți cu LAL cu precursori de celule B cu cromozom Ph+, recidivată sau refractoră, la care tratamentul cu cel puțin un ITK să fi eșuat.

III. Criterii de excludere din tratament:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (Zaharoză, Polisorbat 80, Clorură de sodiu, Trometamină)
- Pacienți care au experimentat anterior sau în prezent boală hepatică veno-ocluzivă/sindrom obstructiv sinusoidal (BVO/SOS) confirmate, severe.
- Pacienți cu boală hepatică gravă, în curs (ciroză, hiperplazie regenerativă nodulară, hepatită activă).

IV. Tratament:

- INOTUZUMAB OZOGAMICIN trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea terapiei pentru cancer și într-un mediu în care sunt disponibile imediat echipamente complete de resuscitare.
- Se administrează pe cale intravenoasă. Perfuzia trebuie administrată pe durata unei ore. **NU** trebuie administrat sub formă de injecție intravenoasă rapidă sau bolus intravenos. Trebuie reconstituit și diluat înainte de administrare.
- INOTUZUMAB OZOGAMICIN trebuie administrat în cicluri de 3 până la 4 săptămâni.
 - Pentru pacienții care urmează o procedură de transplant de celule stem hematopoietice (TCSH), durata recomandată a tratamentului este de 2 cicluri. Un al treilea ciclu poate fi luat în considerare pentru acei pacienți care nu obțin o remisiune completă (RC) sau remisiune completă cu recuperare hematologică incompletă (RCi) și negativarea bolii minime reziduale (BMR) după 2 cicluri.
 - Pentru pacienții care nu urmează o procedură de TCSH se pot administra maximum 6 cicluri. Toți pacienții care nu obțin RC/RCi pe parcursul a 3 cicluri trebuie să întrerupă tratamentul.

DOZE:

Pentru primul ciclu, doza totală recomandată de INOTUZUMAB OZOGAMICIN pentru toți pacienții este de **1,8 mg/m² pe ciclu**, administrată ca 3 doze divizate, în zilele 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) și 15 (0,5 mg/m²).

Ciclul 1 are o durată de 3 săptămâni, dar poate fi extins până la o durată de 4 săptămâni, dacă pacientul obține RC sau RCi și/sau pentru a permite recuperarea după toxicitate.

Pentru ciclurile ulterioare, doza totală recomandată este de:

- pentru pacienții care obțin o RC/RCi: **1,5 mg/m² pe ciclu**, administrată ca 3 doze divizate, în zilele 1 (0,5 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) și 15 (0,5 mg/m²) sau,
- pentru pacienții care nu obțin RC/RCi: **1,8 mg/m² pe ciclu**, administrată ca 3 doze divizate, în zilele 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) și 15 (0,5 mg/m²)
- Ciclurile ulterioare au o durată de 4 săptămâni.

	Ziua 1	Ziua 8	Ziua 15			
Schema de dozare pentru Ciclul 1						
Toți pacienții:						
Doza (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5			
Durata ciclului	21 de zile					
Schema de dozare pentru ciclurile ulterioare, în funcție de răspunsul la tratament						
Pacienții care au obținut RC sau RCi:						
Doza (mg/m ²)	0,5	0,5	0,5			
Durata ciclului	28 de zile					
Pacienții care nu au obținut RC sau RCi:						
Doza (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5			
Durata ciclului	28 de zile					

RC este definită ca <5% blaști în măduva osoasă și absența blaștilor leucemici din sângele periferic, recuperarea completă a numărului de celule din sângele periferic (trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$ și număr absolut de neutrofile (NAN) $\geq 1 \times 10^9/l$) și rezoluția oricărei boli extramedulare.

RCi este definită ca <5% blaști în măduva osoasă și absența blaștilor leucemici din sângele periferic, recuperarea parțială a numărului de celule din sângele periferic (trombocite $< 100 \times 10^9/l$ și/sau NAN $< 1 \times 10^9/l$) și rezoluția oricărei boli extramedulare.

- Recomandari premedicatie:
 - Pentru pacienți cu limfoblaști circulańi, înainte de prima doză se recomandă citoreducția cu o combinańie de hidroxiuree, steroizi și/sau vincristină, până la un număr de blaști periferici $\leq 10000/\text{mm}^3$.
 - Se recomandă premedicańia cu un corticosteroid, antipiretic și antihistaminic înainte de doză
 - Pentru pacienți cu încărcătură tumorală mare, înainte de administrare se recomandă premedicańie pentru reducerea nivelului de acid uric și hidratarea. PacienŃii trebuie ŃinuŃi sub observańie în timpul și pentru cel puńin 1 oră după terminarea perfuziei, pentru simptome ale reacŃiilor legate de perfuzare.

Modificările dozei de INOTUZUMAB OZOGAMICIN – conform tabelelor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP)

V. Atentionari:

La pacienŃii cu LAL recidivată sau refractară cărora li s-a administrat INOTUZUMAB OZOGAMICIN au fost raportate hepatotoxicitate, inclusiv boală hepatică veno-ocluzivă/sindrom obstructiv sinusoidal BVO/SOS severă, care pune viańa în pericol și care, uneori, a fost letală. Tratamentul trebuie întrerupt permanent dacă apare BVO/SOS.

PacienŃii trebuie monitorizańi cu atenŃie în timpul și pentru cel puńin 1 oră după terminarea perfuziei, pentru potenŃialul debut al reacŃiilor legate de perfuzie, inclusiv simptome cum sunt hipotensiune arterială, bufeuri sau probleme respiratorii.

Dacă are loc o reacŃie legată de perfuzie, perfuzia trebuie întreruptă și trebuie instituit tratamentul medical corespunzător. În funcŃie de severitatea reacŃiei legate de perfuzie, trebuie luată în considerare întreruperea perfuziei sau administrarea de steroizi și antihistaminice.

VI. Prescriptori:

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

DCI: CRIZOTINIBUM

I. Indicații

1. Tratamentul de prima intenție al adulților cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK pozitiv).
2. Tratamentul adulților cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, tratat anterior, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK-pozitiv)
3. Tratamentul adulților cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru ROS1

II. Criterii de includere

- Diagnostic histopatologic de NSCLC ALK pozitiv sau ROS1 confirmat prin testul FISH și/sau imunohistochimic, efectuat printr-o testare validată.
- Vârstă peste 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2
- Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță - funcții: medulară hematogenă, hepatică și renale adecvate

III. Criterii de excludere

- insuficiență hepatică severă
- hipersensibilitate la crizotinib sau la oricare dintre excipienți

IV. Posologie

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

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

V. Monitorizarea tratamentului

- Răspunsul terapeutic se va evalua periodic (3 - 6 luni) prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) și biochimice.
- Efectele toxice vor fi urmărite anamnestic, clinic, EKG, radiografie pulmonară, hemoleucogramă, probe biochimice hepatice și renale.

VI. Întreruperea tratamentului

- a. Insuficiență hepatică severă
- b. Prelungirea intervalului QTc de gradul 4
- c. Pneumonită
- d. Creșterea de gradul 2, 3 sau 4 a ALT sau AST concomitent cu creșterea de gradul 2, 3 sau 4 a bilirubinemiei totale.
- e. A doua recidivă de grad 3 - 4 pentru toxicitatea hematologică.

Continuarea tratamentului după progresie este posibilă la decizia medicului curant.

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

DCI PEGASPARGASUM

I. INDICAȚIE

Pegaspargasum este indicat ca o componentă a terapiei combinate antineoplazice în leucemia limfoblastică acută (LAL) la copii și adolescenți de la naștere până la 18 ani și la pacienții adulți.

II. CRITERII DE INCLUDERE

- administrat în protoale de chimioterapie combinată împreună cu alte medicamente antineoplazice
- trebuie administrat doar în mediul spitalicesc, unde este disponibil un echipament de resuscitare adecvat.
- diagnostic de leucemie limfoblastică acută (LAL)
- copii și adolescenți de la naștere până la 18 ani și la pacienții adulți.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Insuficiență hepatică severă (bilirubină > 3 ori peste limita superioară a normalului [LSN]; transaminaze > 10 ori LSN).
- Antecedente de tromboză severă în decursul unui tratament anterior cu L-asparaginază.
- Antecedente de pancreatită, inclusiv pancreatită asociată unui tratament anterior cu L-asparaginază,
- Antecedente de reacții hemoragice severe în decursul unui tratament anterior cu L-asparaginază.

IV. TRATAMENT ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Pegaspargasum trebuie prescris și administrat de către medici și/sau personal medical cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice. Trebuie administrat doar în mediul spitalicesc, unde este disponibil un echipament de resuscitare adecvat. Pacienții trebuie să fie monitorizați îndeaproape și ținuți sub observație atentă pentru a identifica orice reacții adverse pe tot parcursul perioadei de administrare.

Doze

Pegaspargasum este, de obicei, administrat în protoale de chimioterapie combinată împreună cu alți agenți antineoplazici.

Copii și adolescenți și adulți ≤ 21 de ani

Doza recomandată la pacienții cu o suprafață corporală (SC) $\geq 0,6 \text{ m}^2$ și cu vârsta ≤ 21 ani este de 2500 U de pegaspargază (echivalent cu 3,3 ml Oncaspar)/ m^2 suprafață corporală la interval de 14 zile.

Copii și adolescenți cu o suprafață corporală $< 0,6 \text{ m}^2$ trebuie să primească 82,5 U de pegaspargază (echivalent cu 0,1 ml Oncaspar)/kg greutate corporală la interval de 14 zile.

Adulți > 21 ani

Cu excepția cazului în care este prescris altfel, dozele recomandate la adulți cu vârsta > 21 de ani sunt de 2000 U/ m^2 de pegaspargază (echivalentul a 2,67 ml Oncaspar)/ m^2 de suprafață corporală la interval de 14 zile.

Grupe speciale de populație

Insuficiență renală

Având în vedere că pegaspargaza este o proteină cu greutate moleculară mare, nu este excretată pe cale renală, așadar nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Vârstnici

Datele disponibile la pacienții cu vârstă peste 65 de ani sunt limitate.

Mod de administrare

Pegaspargasum(Oncaspar)poate fi administrat prin injecție intramusculară (IM) sau perfuzie intravenoasă (IV).

În cazul administrării unor volume mai mici, calea de administrare preferată este intramusculară. Când Pegaspargasum (Oncaspar) este administrat prin injectare intramusculară, volumul administrat într-un singur loc nu trebuie să depășească 2 ml la copii și adolescenți și 3 ml la adulți. În cazul administrării unor volume mai mari, doza trebuie împărțită și administrată în mai multe locuri.

Administrarea perfuzabilă intravenoasă de pegaspargasum (Oncaspar) se face de obicei pe o perioadă de 1 până la 2 ore în 100 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție de glucoză 5%.

Soluția diluată poate fi administrată într-o perfuzie aflată deja în curs de administrare, de clorură de sodiu 9 mg/ml sau de glucoză 5%. Nu injectați alte medicamente prin aceeași linie intravenoasă, în timpul administrării pegaspargasum (Oncaspar).

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

Tratamentul poate fi monitorizat pe baza activității asparaginazei serice minime măsurate înainte de următoarea administrare de pegaspargază. Dacă valoarea activității asparaginazei nu reușește să ajungă la nivelul țintă, poate fi luată în considerare încercarea altui preparat cu asparaginază.

Se recomandă insistent ca de fiecare dată când unui pacient i se administrează pegaspargasum (Oncaspar), denumirea și lotul medicamentului să fie înregistrate, pentru a crea legătura între pacient și lotul de medicament.

Anticorpii anti-asparaginază

Apariția anticorpilor anti-asparaginază poate fi asociată cu valori scăzute ale activității asparaginazei datorită potențialei activități de neutralizare a acestor anticorpi. În aceste cazuri, trebuie luată în considerare încercarea unui alt preparat cu asparaginază.

Poate fi efectuată măsurarea nivelului activității asparaginazei în ser sau plasmă pentru a exclude o reducere accelerată a activității asparaginazei.

Hipersensibilitate

În timpul terapiei pot apărea reacții de hipersensibilitate la pegaspargază, inclusiv reacții anafilactice cu potențial letal și inclusiv la pacienți cu hipersensibilitate cunoscută la preparate cu asparaginază derivată din *E. coli*. Alte reacții de hipersensibilitate pot include angioedem, tumefierea buzelor, tumefierea oculară, eritem, scăderea tensiunii arteriale, bronhospasm, dispnee, prurit și erupție cutanată.

Ca măsură de precauție de rutină, pacientul trebuie să fie monitorizat timp de o oră după administrare; trebuie să fie disponibile echipamente de resuscitare și alte mijloace adecvate tratării anafilaxiei (epinefrină, oxigen, steroizi cu administrare intravenoasă etc.). Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții cu reacții de hipersensibilitate severe. În funcție de severitatea simptomelor, poate fi indicată drept contramăsură administrarea de antihistaminice, corticosteroizi și vasopresoare.

Efecte pancreaticе

Pacienții trebuie informați despre semnele și simptomele pancreatitei care, dacă nu este tratată, poate deveni letală.

Dacă se suspectează pancreatita, tratamentul cu Pegaspargasum (Oncaspar) trebuie întrerupt; dacă pancreatita se confirmă, tratamentul nu trebuie reluat.

Determinarea valorilor amilazei serice și/sau a valorilor lipazemiei trebuie efectuată frecvent pentru a identifica semnele precoce de inflamație a pancreasului. Deoarece, în cazul utilizării concomitente a pegaspargasum cu prednison, poate să survină afectarea toleranței la glucoză, trebuie monitorizate valorile glicemiei.

Coagulopatie

La pacienții tratați cu pegaspargază, pot apărea evenimente trombotice grave, inclusiv tromboza sinusului sagital. Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții cu reacții trombotice severe.

La pacienții tratați cu pegaspargază pot apărea un timp crescut de protrombină (PT), un timp crescut de tromboplastină parțială (PTT) și hipofibrinogenemie. Parametrii de coagulare trebuie monitorizați la momentul de referință și periodic în timpul tratamentului și ulterior acestuia, în special atunci când sunt utilizate în același timp alte medicamente cu efect anticoagulant, precum acidul acetilsalicilic, și antiinflamatoare nesteroidiene sau atunci când se administrează un regim de chimioterapie concomitent ce include metotrexat, daunorubicină, corticosteroizi. Când se înregistrează un nivel foarte scăzut de fibrinogen sau deficit de antitrombină III (ATIII), trebuie luată în considerare o terapie de substituție adecvată.

Efecte hepatice

Terapia concomitentă cu pegaspargasum și medicamente hepatotoxice poate determina toxicitate hepatică gravă.

Este necesară o atenție sporită atunci când pegaspargasum este administrat concomitent cu medicamente hepatotoxice, în special în caz de insuficiență hepatică preexistentă. Pacienții trebuie monitorizați pentru a identifica modificările parametrilor funcției hepatice.

Este posibil să existe un risc crescut de hepatotoxicitate la pacienți cu cromozom Philadelphia pozitiv cărora li se administrează tratament cu inhibitori de tirozin kinază (de exemplu, imatinib) concomitent cu terapia cu L-asparaginază. Acest aspect trebuie luat în considerare atunci când se ia în calcul utilizarea pegaspargasum la aceste grupuri de pacienți.

Având în vedere riscul de hiperbilirubinemie, se recomandă monitorizarea valorilor bilirubinemiei la momentul de referință și înainte de administrarea fiecărei doze.

Efecte asupra sistemului nervos central

Terapia combinată cu pegaspargasum poate determina toxicitate asupra sistemului nervos central. Au fost raportate cazuri de encefalopatie (inclusiv sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă).

pegaspargasum poate provoca semne și simptome la nivelul sistemului nervos central, care se pot manifesta ca somnolență, stare de confuzie, convulsii. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru a observa aceste simptome, în special dacă pegaspargasum se utilizează concomitent cu medicamente neurotoxice (cum ar fi vincristina și metotrexatul).

Mielosupresia

Pegaspargaza poate provoca mielosupresie, fie direct, fie indirect (prin modificarea efectelor mielosupresoare ale altor substanțe active, cum sunt metotrexatul sau 6-mercaptopurina). De aceea, utilizarea pegaspargasum poate crește riscul de infecții.

Scăderea numărului limfoblaștilor circulańti este adesea foarte pronunțată, iar în primele zile de tratament se pot observa adesea niveluri normale sau prea mici de leucocite. Acest lucru poate fi asociat cu o creștere pronunțată a nivelului de acid uric seric. Este posibil să apară nefropatia urică. Pentru monitorizarea efectului terapeutic, trebuie monitorizate cu atenție hemograma din sânge periferic și măduva osoasă a pacientului.

Hiperamonemie

Asparaginaza facilitează conversia rapidă a asparaginei și a glutaminei în acid aspartic și acid glutamic, amoniacul fiind produsul secundar comun al acestor două reacții. Administrarea intravenoasă de asparaginază poate, astădat, să cauzeze creșterea abruptă a concentrańilor de amoniac în sânge după administrare.

Simptomele hiperamonemiei sunt, adesea, de natură tranzitorie și pot include: greańă, vărsături, cefalee, ameŃeală și erupție cutanată. În cazuri severe, în special la adulŃii mai în vîrstă, poate să se dezvolte encefalopatie cu sau fără insuficienŃă hepatică, cu potenŃial letal sau letală. Dacă există simptome de hiperamonemie, concentrańile de amoniac trebuie monitorizate îndeaproape.

Contraceptie

În timpul tratamentului cu pegaspargasum și cel puțin 6 luni după întrerupere trebuie utilizate metode contraceptive eficiente, altele decât contraceptive orale. Din moment ce nu poate fi exclusă o interacțiune indirectă între contraceptivele orale și pegaspargază, utilizarea contraceptivelor orale nu este considerată o metodă de contracepție acceptabilă.

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză, adică practic nu conține sodiu.

Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Scăderea proteinelor serice din cauza tratamentului cu pegaspargază poate crește toxicitatea altor medicamente care se leagă de proteine.

În plus, prin inhibarea sintezei proteice și a diviziunii celulare, pegaspargaza poate perturba mecanismul de acțiune al altor substanțe care necesită diviziune celulară pentru a-și face efectul, ca de ex., metotrexatul.

Metotrexatul și citarabina pot interacționa diferit cu pegaspargasum: administrarea anterioară a acestora poate spori sinergic acțiunea pegaspargazei. Dacă aceste substanțe sunt administrate ulterior, efectul pegaspargazei poate fi redus antagonic.

Pegaspargaza poate interfera cu metabolizarea și clearance-ul altor medicamente, pe baza efectelor sale asupra sintezei proteinelor și funcției hepatice, precum și ca urmare a utilizării sale concomitente cu alte chimioterapice despre care se cunoaște că interacționează cu enzimele CYP.

Utilizarea pegaspargazei poate determina o fluctuație a factorilor de coagulare. Acest lucru poate promova tendința de săngerare și/sau tromboză. Prin urmare, este necesară atenție la administrarea concomitentă a unor anticoagulanți precum cumarină, dipiridamol, acid acetilsalicilic sau medicamente antiinflamatorii nesteroidiene sau atunci când se administreză un regim de chimioterapie concomitent ce include metotrexat, daunorubicină, corticosteroizi.

Când se administreză în același timp glucocorticoizi (de ex. prednison) și pegaspargază, modificările la nivelul parametrilor coagulației (de ex., scădere a fibrinogenului și deficit de antitrombină III, ATIII) pot fi pronunțate.

Tratamentul imediat anterior sau simultan cu vincristină poate spori toxicitatea pegaspargazei. Administrarea înainte de vincristină poate crește neurotoxicitatea vincristinei. Prin urmare, vincristina trebuie administrată cu cel puțin 12 ore înainte de administrarea pegaspargazei în scopul de a minimiza toxicitatea.

Nu poate fi exclusă o interacțiune indirectă între pegaspargază și contraceptivele orale, din cauza hepatotoxicității pegaspargazei care poate afecta clearance-ul hepatic al contraceptivelor orale. Prin urmare, administrarea concomitentă cu contraceptive orale nu este recomandată. Pentru femeile aflate în perioada fertilă trebuie utilizată o altă metodă de contracepție.

Vaccinarea simultană cu virusuri vii poate crește riscul de infecții grave ce pot fi atribuite activității imunosupresoare a pegaspargazei, prezenței afecțiunii de fond și a chimioterapiei combinate. Așadar, vaccinarea cu virusuri vii nu trebuie făcută mai devreme de 3 luni după încheierea întregului tratament antileucemic.

VI. PRESCRIPTORI: medici cu specialitatea hematologie, oncohematologie pediatrică

DCI: ABIRATERONUM

I. Indicația terapeutică

1. tratamentul adenocarcinomului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți cu simptomatologie absentă sau ușoară, după eșecul hormonoterapiei de prima linie (blockada androgenică completă, analog GnRH +/- antiandrogeni), la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.
2. tratamentul adenocarcinomului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel.

II. Criterii de includere în tratament

- adenocarcinom metastatic al prostatei, confirmat histopatologic;
- boală progresivă în timpul sau după finalizarea tratamentului hormonal (indicația prechimioterapie), respectiv în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel (indicația postchimioterapie), definită astfel:
 - a. criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creșteri consecutive ale valorii PSA și/sau
 - b. boală progresivă evidentiată imagistic la nivelul țesuturilor moi, oase, viscere, cu sau fără creștere a PSA;
- deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puțin (</= 2.0 nmol per litru);
- funcții: medulară hematogenă, hepatică și renală adecvate
 - a. la pacienții la care nu a fost încă administrată chimioterapia, statusul de performanță ECOG trebuie să fie egal cu 0 sau 1
 - b. pacienți asimptomatici sau paucisimptomatici (durerea asociată cu carcinomul de prostată care corespunde unui scor < 4 pe scara durerii BPI - Brief Pain Inventory, adică durere mai intens resimțită în ultimele 24 de ore).

III. Criterii de excludere

- afecțiuni cardiovasculare semnificative: infarctul miocardic sau evenimentele trombotice, arteriale în ultimele 6 luni, angina pectorală severă sau instabilă, sau insuficiența cardiacă clasa III sau IV conform New York Heart Association (NYHA) sau cu valori ale fracției de ejection cardiacă scăzută semnificativ.
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- valori ale transaminazelor mai mari de 2,5 ori limita superioară a valorilor normale (iar pentru pacienții care prezintă determinări secundare hepatice, mai mari de 5 ori față de limita superioară a valorilor normale);
- pacienții cu simptomatologie moderată sau severă, alta decât cea definită mai sus la criteriile de includere ca fiind simptomatologie minimă, nu au indicație de abirateron înaintea chimioterapiei
- metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningită carcinomatoasă progresivă
- tratament cu antagoniști ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5α reductază, estrogen sau chimioterapie timp de 4 săptămâni anterior începerii tratamentului cu abirateronă

- insuficiență hepatică severă;
- hepatită virală activă sau simptomatică;
- hipertensiune arterială necontrolabilă;
- istoric de disfuncție adrenală sau hipofizară.

IV. Posologie – forma farmaceutica – comprimate de 250 sau comprimate filmate de 500 mg

Doza recomandată este de 1.000 mg ca doză unică zilnică (4 comprimate de 250 mg sau 2 comprimate de 500 mg pentru indicatia 1, respectiv 4 comprimate de 250 mg pentru indicatia 2). Se asociază doze mici de prednison sau prednisolon - 10 mg pe zi.

- Castrarea medicală cu analogi LHRH trebuie continuată în timpul tratamentului cu abirateronum.
- NU se administrează cu alimente (prezența acestora crește expunerea sistemică la abirateron).
- Se administrează la cel puțin două ore după masă și nu trebuie consumate alimente cel puțin o oră după administrarea tratamentului.
- Comprimatele se înghită întregi, cu apă.
- doză omisă nu se reia, tratamentul continuă în ziua următoare, cu doza uzuală zilnică.
- Întreruperea corticoterapiei trebuie efectuată lent, scăzând doza progresiv: dacă tratamentul cu abirateronum este continuat după întreruperea administrării corticosteroizilor, pacienții trebuie monitorizați pentru apariția simptomelor de exces de mineralocorticoizi
- În cazul unor situații de stres neobișnuit, poate fi indicată creșterea dozei de corticosteroizi înainte, în timpul și după situația stresantă.

V. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de inițierea tratamentului:

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară;
- analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; transaminaze; ionogramă serică - potasiu, sodiu, clor, calciu, magneziu; proteine serice; fosfatază alcalină etc.);
- PSA
- examen sumar de urină;
- evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie);
- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen și pelvis, RMN, scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni)

Periodic:

- transaminazele serice, ionograma serică, glicemie
- tensiunea arterială,
- evaluarea retenției hidrosaline (efect secundar de tip mineralocorticoid)
- testosterone (doar pentru pacienții aflați în tratament concomitant cu analog LHRH care nu au fost castrați chirurgical);
- PSA;
- evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen și pelvis, RMN)
- scintigrafie osoasă
- evaluare clinică a funcției cardiace.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Abirateronum

a) cel puțin 2 din cele 3 criterii de progresie:

Progresie radiologică, pe baza examenului CT sau RMN sau a scintigrafiei osoase

- apariția a minimum 2 leziuni noi, osoase;
- progresia la nivelul ganglionilor limfatici/alte leziuni de părți moi va fi în conformitate cu criteriile RECIST modificate pentru adenopatii - care trebuia să aibă minimum 15 mm în axul scurt pentru a putea fi considerată leziune-țintă (măsurabilă); trebuie dovedită o creștere cu minimum 20% a sumei diametrelor scurte (dar nu în primele 12 săptămâni de la inițierea tratamentului) sau apariția unor leziuni noi;

Progresie clinică (simptomatologie evidentă care atestă evoluția bolii): fractură pe os patologic, creșterea intensității durerii (creșterea dozei de opioid sau obiectivarea printr-o scală numerică: VPI, BPI-SF etc.), compresiune medulară, necesitatea iradierii paleative sau a tratamentului chirurgical paleativ pentru metastaze osoase, necesitatea creșterii dozei de corticoterapie pentru combaterea efectelor toxice etc.

Progresia valorii PSA: creștere confirmată cu 25% față de valoarea inițială a pacientului

- b) efecte secundare (toxice) nerecuperate (temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant):
 - reducerea funcției cardiace, semnificativă din punct de vedere clinic
 - creșterea transaminazelor GPT sau GOT de ≥ 5 ori valoarea superioară a normalului
 - dezvoltarea toxicității de Grad ≥ 3 inclusiv hipertensiune arterială, hipopotasemie, edeme și alte toxicități de tip non-mineralocorticoid
- c) decizia medicului;
- 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

DCI LENALIDOMIDUM

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Mielomul multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

- Lenalidomida, ca tratament combinat, este indicata pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nefratazat anterior care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem.
- Lenalidomida este indicată, în asociere cu dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin un tratament anterior.

Indicat în combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN actualizate.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Femei gravide
- Femei aflate în perioada fertilă, cu excepția cazului în care sunt îndeplinite toate condițiile specificate în Programul de prevenire a sarcinii
- Pacienți incapabili să urmeze sau să respecte măsurile contraceptive necesare

IV. TRATAMENT

Considerații generale, pentru toate indicațiile descrise mai jos:

- Regimul de dozaj va fi modificat în funcție de datele clinice și de laborator
- Ajustările de doze, în timpul tratamentului și la reluarea tratamentului, sunt recomandate pentru gestionarea trombocitopeniei de Gradul 3 sau 4, neutropeniei sau a altor forme de toxicitate de Gradul 3 sau 4, considerate a fi asociate tratamentului cu lenalidomidă.
- În cazul apariției neutropeniei, trebuie să se considere posibilitatea utilizării factorilor de creștere pentru tratarea pacienților.
- Dacă au trecut mai puțin de 12 ore de la omiterea unei doze, pacientul poate lua doza respectivă.
- Dacă au trecut mai mult de 12 ore de la omiterea unei doze, pacientul nu trebuie să mai ia doza omisă și va lua doza următoare a doua zi, la ora obișnuită.

A. Tratamentul pacientilor adulți cu mielom multiplu nefratat anterior care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem.

Nota: se poate prescrie doar DCI-ul Lenalidomida inclus neconditionat

A.1 Lenalidomidă în asociere cu dexametazonă până la progresia bolii la pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem

Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie inițiat dacă NAN < 1,0 x 10⁹ /l și/sau numărul de trombocite < 50 x 10⁹ /l.

Doza recomandată

Doza inițială recomandată de lenalidomidă este de 25 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile.

Doza recomandată de dexametazonă este de 40 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1, 8, 15 și 22 ale ciclurilor repetitive de 28 zile. Pacienții pot continua tratamentul cu lenalidomidă și dexametazonă până la progresia bolii sau instalarea intoleranței.

Etapele reducerii dozelor

	Lenalidomidă ^a	Dexametazonă ^a
Doza inițială	25 mg	40 mg
Nivel de dozaj -1	20 mg	20 mg
Nivel de dozaj -2	15 mg	12 mg
Nivel de dozaj -3	10 mg	8 mg
Nivel de dozaj -4	5 mg	4 mg
Nivel de dozaj -5	2,5 mg	Nu este cazul

^a Reducerea dozelor pentru ambele medicamente poate fi gestionată separat.

Trombocitopenie

Când numărul de trombocite	Acțiune terapeutică recomandată
Scade la valori < 25 x 10 ⁹ /l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă pentru restul ciclului ^a
Revine la valori ≥ 50 x 10 ⁹ /l	Scăderea cu un nivel de dozaj la reluarea dozelor în ciclul următor

^a În cazul apariției toxicității de limitare a dozei (TLD) > ziua 15 a unui ciclu, dozajul de lenalidomidă va fi întrerupt cel puțin pe durata rămasă a ciclului curent de 28 de zile

Număr absolut de neutrofile (NAN) – neutropenie

Când NAN	Acțiune terapeutică recomandată
Scade pentru prima dată la valori < 0,5 x 10 ⁹ /l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori ≥ 1 x 10 ⁹ /l, când neutropenia este singura formă de toxicitate observată	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, cu doza inițială, o dată pe zi

Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$, când se observă și alte forme de toxicitate hematologică, dependente de doză, în afara neutropeniei	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori $< 0,5 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi.

^a La discreția medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) și menține nivelul de dozaj al lenalidomidei.

În cazul toxicității hematologice, doza de lenalidomidă poate fi reintrodusă la următorul nivel superior de dozaj (până la doza inițială) după ameliorarea funcției măduvei osoase (fără nicio toxicitate hematologică timp de cel puțin 2 cicluri consecutive : NAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$, cu un număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$ la începutul unui nou ciclu).

A.2 Lenalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă urmat de lenalidomidă în asociere cu dexametazonă până la progresia bolii la pacienți neeligibili pentru transplant

Tratament inițial: Lenalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă

Administrarea de lenalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă nu trebuie inițiată dacă NAN este $< 1,0 \times 10^9/l$ și/sau numărul de trombocite este $< 50 \times 10^9/l$.

Doza inițială recomandată de lenalidomidă este de 25 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală, în zilele 1 până la 14 ale fiecărui ciclu de 21 zile în asociere cu bortezomib și dexametazonă.

Bortezomib trebuie administrat prin injecție subcutanată ($1,3 \text{ mg/m}^2$ suprafață corporală), de două ori pe săptămână, în zilele 1, 4, 8 și 11 ale fiecărui ciclu de 21 zile.

Pentru informații suplimentare cu privire la doză, schema de administrare și ajustările dozei pentru medicamentele administrate concomitent cu lenalidomida, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.

Se recomandă până la opt cicluri de tratament de 21 zile (24 săptămâni de tratament inițial).

Continuarea tratamentului: Lenalidomidă în asociere cu dexametazonă până la progresia bolii

Se va continua administrarea de lenalidomidă 25 mg pe cale orală, o dată pe zi, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, în asociere cu dexametazonă.

Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până la toxicitate inaceptabilă.

Etapele reducerii dozelor

	Lenalidomidă ^a
Doza inițială	25 mg
Nivel de dozaj -1	20 mg
Nivel de dozaj -2	15 mg
Nivel de dozaj -3	10 mg
Nivel de dozaj -4	5 mg
Nivel de dozaj -5	2,5 mg

^a Reducerea dozei pentru toate medicamentele poate fi gestionată independent

Trombocitopenie

Atunci când numărul de trombocite	Curs recomandat de acțiune
Scade la < 30 x 10 ⁹ /l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la ≥ 50 x 10 ⁹ /l	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară sub 30 x 10 ⁹ /l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la ≥ 50 x 10 ⁹ /l	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi

Număr absolut de neutrofile (NAN) – neutropenie

Atunci când NAN	Curs recomandat de acțiune ^a
Scade prima dată la < 0,5 x 10 ⁹ /l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la ≥ 1 x 10 ⁹ /l atunci când neutropenia este singura toxicitate observată	Reluarea administrării de lenalidomidă o dată pe zi, la doza inițială
Revine la ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l atunci când se observă alte toxicități hematologice dependente de doză, în afară de neutropenie	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară sub < 0,5 x 10 ⁹ /l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi.

^a La discreția medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) și menține nivelul de dozaj al lenalidomidei.

A.3 Lenalidomidă în asociere cu melfalan și prednison, urmată de întreținere cu lenalidomidă, la pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant.

Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie inițiat dacă numărul absolut de neutrofile (NAN) < 1,5 x 10⁹/l și/sau numărul de trombocite < 75 x 10⁹/L.

Doza recomandată

Doza inițială recomandată este de 10 mg de lenalidomidă o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până

la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, timp de până la 9 cicluri, 0,18 mg/zi de melfalan, pe cale orală, în zilele 1 până la 4 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, 2 mg/zi de prednison, pe cale orală, în zilele 1 până la 4 ale ciclurilor repetitive de 28 zile.

Pacienții care finalizează 9 cicluri sau care nu pot finaliza tratamentul acociat din cauza intoleranței vor fi tratați cu lenalidomidă în monoterapie, după cum urmează: 10 mg o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, până la progresia bolii.

Etapele reducerii dozelor

	Lenalidomidă	Melfalan	Prednison
Doza inițială	10 mg ^a	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Nivel de dozaj -1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Nivel de dozaj -2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Nivel de dozaj -3	2,5 mg	Nu este cazul	0,25 mg/kg

^a Dacă neutropenia este singura formă de toxicitate la orice nivel de dozaj, se va adăuga factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF) și se va menține nivelul de dozaj al lenalidomidei.

Trombocitopenie

Când numărul de trombocite	Acțiune terapeutică recomandată
Scade pentru prima dată la valori $< 25 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori $\geq 25 \times 10^9/l$	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă și melfalan, la nivelul de dozaj -1
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori $< 30 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori $\geq 30 \times 10^9/l$	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -2 sau -3), o dată pe zi.

Număr absolut de neutrofile (NAN) – neutropenie

Când NAN	Actiune terapeutică recomandată
Scade pentru prima dată la valori $< 0,5 \times 10^9/l^a$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$, când neutropenia este singura formă de toxicitate observată	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, cu doza inițială, o dată pe zi
Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$, când se observă și alte forme de toxicitate hematologică, dependente de doză, în afara neutropeniei	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori $< 0,5 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi.

^a La discreția medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) și menține nivelul de dozaj al lenalidomidei.

B. Lenalidomida este indicată, în asociere cu dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin un tratament anterior.

Nota: se poate prescrie DCI-ul Lenalidomida inclus atât conditionat cat și neconditionat

Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie inițiat dacă NAN $< 1,0 \times 10^9/l$ și/sau numărul de trombocite $< 75 \times 10^9/l$ sau, dependent de infiltrarea măduvei osoase de către plasmocite, dacă numărul de trombocite $< 30 \times 10^9/l$.

Doza recomandată

Doza inițială recomandată este de 25 mg lenalidomidă, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile.

Doza recomandată de dexametazonă este de 40 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 4, 9 până la 12 și 17 până la 20 ale fiecărui ciclu de 28 zile, pentru primele 4 cicluri de tratament și, ulterior, de 40 mg o dată pe zi, în zilele 1 până la 4, la fiecare 28 zile.

Medicii prescriptori trebuie să evaluateze cu atenție doza de dexametazonă care va fi utilizată, luând în considerare afecțiunea și starea bolii pacientului.

Etapele reducerii dozelor

Doza inițială	25 mg
Nivel de dozaj -1	15 mg
Nivel de dozaj -2	10 mg
Nivel de dozaj -3	5 mg

Trombocitopenie

Când numărul de trombocite	Acțiune terapeutică recomandată
Scade pentru prima dată până la valori $< 30 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori $\geq 30 \times 10^9/l$	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă la nivelul de dozaj -1
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori sub $30 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori $\geq 30 \times 10^9/l$	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -2 sau -3), o dată pe zi. Nu trebuie administrată o doză mai mică de 5 mg pe zi.

Număr absolut de neutrofile (NAN) – neutropenie

Când NAN	Acțiune terapeutică recomandată
Scade pentru prima dată la valori $< 0,5 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$, când neutropenia este singura formă de toxicitate observată	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, cu doza inițială, o dată pe zi
Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$, când se observă și alte forme de toxicitate hematologică, dependente de doză, în afara neutropeniei	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori $< 0,5 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -1, -2 sau -3), o dată pe zi. Nu trebuie administrată o doză mai mică de 5 mg pe zi.

^a La discreția medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) și menține nivelul de dozaj al lenalidomidei

Combinația lenalidomidă și dexametazonă poate fi utilizată pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin un tratament anterior și în asociere cu alte terapii conform ghidurilor ESMO și NCCN actualizate.

V. PRECAUȚII ȘI ATENȚIONĂRI:

Se recomandă profilaxia cu anticoagulante și antiagregante la pacienții care primesc terapie cu lenalidomida.

Pacienți cu insuficiență renală

Lenalidomida este excretată în principal pe cale renală; pacienții cu grade mai pronunțate de insuficiență renală pot avea o toleranță redusă la tratament.

Alegerea dozei trebuie făcută cu prudență și se recomandă monitorizarea funcției renale.

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară și mielom multiplu

Următoarele ajustări ale dozelor sunt recomandate în momentul inițierii terapiei și pe parcursul tratamentului, în cazul pacienților cu insuficiență renală moderată sau severă sau cu insuficiență renală în stadiu final.

Nu există experiență cu studii de fază III privind insuficiența renală în stadiu final (Clcr < 30 ml/minut, necesitând dializă).

Funcția renală (Clcr)	Ajustarea dozei
Insuficiență renală moderată ($30 \leq \text{Clcr} < 50 \text{ ml/minut}$)	10 mg, o dată pe zi ¹
Insuficiență renală severă (Clcr < 30 ml/minut, fără a necesita dializă)	7,5 mg o dată pe zi ² 15 mg, la fiecare două zile
Insuficiență renală în stadiu final (IRSF) (Clcr < 30 ml/minut, necesitând dializă)	5 mg, o dată pe zi. În zilele cu dializă, doza trebuie administrată după dializă.

¹ Doza poate fi mărită la 15 mg, o dată pe zi, după 2 cicluri de tratament, dacă pacientul nu răspunde la tratament, dar îl tolerează.

² În țările în care capsula de 7,5 mg este disponibilă.

- C. **La administrarea lenalidomidei în asociere cu alte medicamente (combinatii terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN actualizate, înainte de inițierea tratamentului trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător)**

Nota: se poate prescrie doar DCI-ul Lenalidomida inclus neconditionat

Atenționări privind sarcina

Lenalidomida este asemănătoare din punct de vedere structural cu talidomida. Talidomida este o substanță activă cu efecte teratogene cunoscute la om, care determină malformații congenitale grave, cu risc vital. La maimuțe lenalidomida a indus malformații similare celor descrise pentru talidomidă. Dacă lenalidomida este utilizată în timpul sarcinii se prevede apariția unui efect teratogen al lenalidomidei la om.

Condițiile Programului de prevenire a sarcinii trebuie îndeplinite în cazul tuturor pacientelor, cu excepția cazurilor în care există dovezi sigure privind faptul că pacientele respective nu se mai află în perioada fertilă.

Criterii pentru femeile care nu se mai află în perioada fertilă

Se consideră că o pacientă sau partenera unui pacient de sex masculin se află în perioada fertilă, cu excepția cazurilor în care îndeplinește cel puțin unul dintre următoarele criterii:

- vârsta peste 50 ani și amenoreea instalată în mod natural de peste 1 an (amenoreea instalată în urma tratamentului citostatic sau în timpul alăptării nu exclude posibilitatea ca pacienta să fie în perioada fertilă.)
- insuficiență ovariană prematură confirmată de către un medic specialist ginecolog
- salpingo-ovarectomie bilaterală sau hysterectomie în antecedente
- genotip XY, sindrom Turner, agenezie uterină.

Recomandări

Lenalidomida este contraindicată femeilor aflate în perioada fertilă, cu excepția cazurilor în care sunt îndeplinite toate condițiile următoare:

- pacienta înțelege riscul teratogen prevăzut pentru făt
- pacienta înțelege necesitatea utilizării unor măsuri contraceptive eficace, în mod continuu, începând cu cel puțin 4 săptămâni înaintea inițierii tratamentului, pe toată durata tratamentului și timp de cel puțin 4 săptămâni după întreprerea definitivă a tratamentului
- pacienta aflată în perioada fertilă trebuie să urmeze toate recomandările privind măsurile contraceptive eficace, chiar dacă prezintă amenoree
- pacienta trebuie să fie capabilă să aplice măsurile contraceptive eficace
- pacienta este informată și înțelege posibilele consecințele ale unei sarcini, precum și necesitatea de a consulta imediat un medic, în cazul în care există riscul de a fi gravidă
- pacienta înțelege necesitatea de a începe tratamentul imediat după ce i se eliberează lenalidomida, în urma obținerii unui rezultat negativ la testul de sarcină
- pacienta înțelege necesitatea de a efectua teste de sarcină și acceptă efectuarea acestora la fiecare cel puțin 4 săptămâni, cu excepția cazurilor de sterilizare tubară confirmată
- pacienta confirmă că înțelege riscurile și precauțiile necesare asociate cu utilizarea lenalidomidei.

Pentru pacienții de sex masculin cărora li se administrează lenalidomidă, datele farmacocinetice au demonstrat că lenalidomida este prezentă în sperma umană în cantități extrem de mici în cursul tratamentului și este nedetectabilă în sperma umană după 3 zile de la oprirea administrării substanței la subiecții sănătoși. Ca măsură de precauție, și luând în considerare categoriile speciale de pacienți cu timp de eliminare prelungit, precum cei cu insuficiență renală, toți pacienții de sex masculin cărora li se administrează lenalidomidă trebuie să îndeplinească următoarele condiții:

- să înțeleagă riscul teratogen prevăzut, în cazul în care au raporturi sexuale cu femei gravide sau aflate în perioada fertilă
- să înțeleagă necesitatea utilizării prezervativelor dacă au raporturi sexuale cu femei gravide sau aflate în perioada fertilă și care nu utilizează măsuri contraceptive eficace (chiar dacă pacientul este vasectomizat) pe parcursul tratamentului și timp de cel puțin 7 zile după intreruperea administrării dozelor și/sau oprirea tratamentului.
- să înțeleagă faptul că, dacă partenera sa rămâne gravidă în timp ce pacientul se află sub tratament lenalidomidă, sau la scurt timp după ce acesta a încetat să ia lenalidomidă, pacientul trebuie să își informeze imediat medicul curant și să își trimită partenera la un medic specializat sau cu experiență în teratologie, pentru evaluare și recomandări.

Pentru femeile aflate în perioada fertilă, medicul care prescrie medicamentul trebuie să se asigure:

- pacienta îndeplinește condițiile specificate în Programul de prevenire a sarcinii, incluzând confirmarea faptului că pacienta are o capacitate adecvată de înțelegere
- pacienta a luat cunoștință de condițiile menționate mai sus.

Contraceptie

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze cel puțin o metodă contraceptivă eficace timp de cel puțin 4 săptămâni înainte de tratament, pe durata tratamentului și timp de cel puțin 4 săptămâni după intreruperea definitivă a tratamentului cu lenalidomidă, inclusiv pe durata întreruperii temporare a tratamentului, cu excepția cazului în care pacienta se angajează să mențină o abstinенță totală și continuă, confirmată lunar. Dacă nu utilizează o metodă contraceptivă eficace, pacienta trebuie să se adreseze personalului medical calificat, pentru recomandări privind inițierea contraceptiei.

Următoarele exemple pot fi considerate metode contraceptive adecvate:

- implantul
- dispozitivul intrauterin cu eliberare de levonorgestrel (DIU)
- acetatul de medroxiprogesteron, preparat retard
- sterilizarea tubară
- rapoarte sexuale numai cu un partener vasectomizat; vasectomia trebuie confirmată prin două analize ale spermei cu rezultate negative
- anticoncepționale care inhibă ovulația care conțin numai progesteron (desogestrel)

Datorită faptului că pacientele cu mielom multiplu, cărora li se administrează lenalidomidă în cadrul unui tratament combinat, și, în mai mică măsură, pacientele cu mielom multiplu cărora li se administrează lenalidomidă în monoterapie, prezintă un risc crescut de tromboembolie venoasă, nu se recomandă administrarea de contraceptive orale combinate acestor paciente.

Dacă o pacientă utilizează în mod obișnuit un contraceptiv oral combinat, acesta trebuie înlocuit

cu una dintre metodele contraceptive eficace enumerate mai sus. Riscul tromboemboliei venoase se menține timp de 4-6 săptămâni după întreruperea administrării unui contraceptiv oral combinat. Eficacitatea contraceptivelor steroidiene poate fi redusă în timpul tratamentului concomitent cu dexametazonă.

Implanturile și dispozitivele intrauterine cu eliberare de levonorgestrel prezintă un risc crescut de infecție în momentul inserției și de apariție a hemoragiilor vaginale neregulate. Trebuie evaluată necesitatea instituirii unui tratament profilactic cu antibiotice, în special la pacientele cu neutropenie.

Dispozitivele intrauterine cu eliberare de cupru nu sunt în general recomandate, datorită riscului potențial de infecție în momentul inserției și de apariție a unor pierderi de sânge semnificative la menstruație, care pot determina complicații la pacientele cu neutropenie sau trombocitopenie.

Teste de sarcină

Conform prevederilor locale, femeile aflate în perioada fertilă trebuie să efectueze, sub supraveghere medicală, teste de sarcină având o sensibilitate de cel puțin 25 mUI/ml, aşa cum este descris în continuare. Această cerință include femeile aflate în perioada fertilă, care practică o abstență totală și continuă. În mod ideal, testul de sarcină, emiterea prescripției medicale și eliberarea medicamentului trebuie efectuate în aceeași zi. La femeile aflate în perioada fertilă, lenalidomida trebuie eliberată într-un interval de 7 zile de la data emiterii prescripției medicale.

Înaintea inițierii tratamentului

Testul de sarcină trebuie efectuat, sub supraveghere medicală, în timpul consultației medicale în care se prescrie lenalidomida sau într-un interval de 3 zile înaintea consultației, în condițiile în care pacienta a utilizat o metodă contraceptivă eficace timp de cel puțin 4 săptămâni. Testul trebuie să confirme faptul că pacienta nu este gravidă în momentul inițierii tratamentului cu lenalidomidă.

Monitorizarea pacientelor și încheierea tratamentului

Testul de sarcină trebuie repetat, sub supraveghere medicală, la fiecare cel puțin 4 săptămâni, inclusiv după cel puțin 4 săptămâni de la încheierea tratamentului, cu excepția cazurilor de sterilizare tubară confirmată. Aceste teste de sarcină trebuie efectuate în ziua consultației medicale în care se prescrie medicamentul sau în interval de 3 zile înaintea acestei consultații.

Precauții suplimentare

Pacienții trebuie instruiți să nu dea niciodată acest medicament altei persoane, iar la sfârșitul tratamentului să restituie farmacistului toate capsulele neutilizate pentru eliminarea sigură.

Pacienții nu trebuie să doneze sânge în timpul tratamentului și timp de cel puțin 7 zile după întreruperea tratamentului cu lenalidomidă.

VI. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

Se utilizează criteriile elaborate de către Grupul Internațional de Lucru pentru Mielom (IMWG)

Subcategorie de răspuns	Criterii de răspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10^{-5}
CR imunofenotipic	CR strict plus Absenta PC cu aberații fenotipice (clonale) la nivelul MO, după analiza unui număr total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux& multiparametric (cu >4 culori)
CR strict (sCR)	CR conform definiției de mai jos plus Raport normal al FLC și Absenta PC clonale, evaluate prin imumohistochimie sau citometrie de flux cu 2-4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare în ser și urină și Dispariția oricărora plasmocitoame de la nivelul țesuturilor moi și < 5% PC în MO
VGPR	Proteina IM decelabila prin imunofixare în ser și urină, dar nu prin electroforeza sau Reducere de cel puțin 90% a nivelurilor serice de protein M plus Protein M urinara < 100 mg/24 ore
PR	Reducerea a proteinei M serice și reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu > 90% sau pana la < 200 mg in 24 ore. Daca proteina M serica si urinara nu sunt decelabile este necesara o reducere > 50% a diferenței dintre nivelurile FLC implicate si cele neimplicate, in locul& criteriilor care reflecta statusul proteinei M. Daca proteina M serica si urinara nu sunt decelabile, iar testul lanțurilor ușoare libere este nedecelabil, o reducere > 50% a PC este necesara in locul proteinei& M, daca procentul initial al PC din MO a fost > 30%. Pe langa criteriile enumerate mai sus, este necesara o reducere > 50% a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul țesuturilor moi, daca acestea au fost initial prezente

PC = plasmocite; MO = măduvă osoasă; CR = răspuns complet; VGPR = răspuns parțial foarte bun; PR = răspuns parțial; ASO-PCR = reacția în lanț a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC = lanțuri ușoare libere.

VII. PRESCRIPTORI

Medici specialisti hematologi (sau, după caz, specialisti de oncologie medicală, dacă în județ nu există hematologi).

Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog.

DCI IVACAFATORUM

1. INDICAȚII TERAPEUTICE

Ivacafator este indicat pentru tratamentul copiilor cu vârstă mai mare de 12 luni și având greutate mai mare de 7 kg ca și adolescenților și adulților cu fibroză chistică (FC)/ mucoviscidoză, care prezintă una dintre următoarele mutații de sincronizare (mutații de clasa III) la nivelul genei *CFTR*: **G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N sau S549R**.

Ivacafator comprimate este de asemenea indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu vârstă de peste 18 ani, cu fibroză chistică (FC), care prezintă o mutație **R117H** a genei *CFTR* (vezi specificații în tabel 1).

2. CRITERII DE INCLUDERE

- Pacienții diagnosticați cu fibroză chistică având una din mutațiile mai sus menționate
- Vârstă peste 12 luni și 7 kg pentru preparatul sub formă de granule
- Vârstă peste 6 ani și greutate de cel puțin 25 kg, adolescenți și adulți, pentru preparatul sub formă de tablete
- Toți pacienții trebuie să efectueze testul sudorii cu maxim 6 luni anterior începerii tratamentului
- Test genetic care să confirme prezența uneia din mutațiile menționate anterior
- Consimțământ informat: tratamentul va fi început numai după ce pacienții sau părinții respectiv tutorii legali ai acestora au semnat consimțământul informat privind administrarea medicamentului, acceptarea criteriilor de includere, de excludere și de oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.

3. CRITERII DE EXCLUDERE

- Vârstă sub 12 luni și greutatea sub 7 kg pentru preparatul granule
- Vârstă sub 6 ani și greutatea sub 25 kg pentru preparatul sub formă de tablete
- Pacienții cu fibroză chistică care nu prezintă una din mutațiile menționate anterior
- Refuzul semnării consimțământului informat privind administrarea medicamentului, a criteriilor de includere, excludere respectiv de oprire a tratamentului precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.
- Pacienții cu intoleranță la galactoză, cu deficit total de lactază sau cei cu sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză

4. CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI

Testul sudorii trebuie efectuat, la 6-8 săptămâni după începerea tratamentului, pentru a determina reducerea valorii clorului sudoral ca indicator de eficiență și pentru verificarea compliantei la

tratament. Testul sudorii se repetă la 6 luni de la începerea tratamentului și ulterior anual la acei pacienți ce rămân în tratamentul cu Ivacaftor, pentru a documenta respectarea acelorași cerințe de eficiență și complianță.

a) Absența eficienței tratamentului

Se consideră că tratamentul este eficient dacă :

- Valoarea obținută la Testul sudorii scade sub 60 mmol/l sau
- Valoarea obținută la Testul sudorii scade cu cel puțin 30% din valoarea inițială

Notă: în cazul în care testul sudorii inițial a fost borderline (valori peste limita normalului dar sub 60 mmol/l) eficiența va fi demonstrată prin creșterea FEV₁ cu cel puțin 5% din valoarea preexistentă (la 1 lună anterior inițierii tratamentului) după 3 luni de la începerea acestuia, la copilul care poate efectua spirometria.

Notă: în cazul în care scăderea valorii testului sudorii nu se evidențiază, se vor verifica inițial complianța la tratament și corectitudinea recomandărilor (doze, mod de administrare, interval timp, medicație concomitentă) și apoi se va repeta testul sudorii la 1 săptămână interval după aceasta analiza, în vederea aprecierii eficienței.

b) Pacient necompliant la evaluările periodice

c) Renunțarea la tratament din partea pacientului

d) Întreruperea din cauza reacțiilor adverse

e) Creșteri semnificative ale transaminazelor (de exemplu, pacienții cu ALT sau AST ce cresc de mai mult de 5 ori peste limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST ce cresc de mai mult de 3 ori peste LSN și sunt asociate cu bilirubină ce crește de mai mult de 2 ori peste LSN). În aceste cazuri administrarea dozelor trebuie întreruptă până la normalizarea valorilor paraclinice observate. Ulterior va fi evaluat raportul între beneficiile expectate și riscurile posibile ale reluării tratamentului și se vor lua decizii conforme cu acest raport risc/beneficiu.

5. DOZE SI MOD DE ADMINISTRARE

Ivacaftor se poate iniția doar de către medicii care își desfășoară activitatea în centre destinate evaluării și tratamentului fibrozei chistice și doar la pacienții cu mutațiile descrise anterior. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, înainte de începerea tratamentului trebuie aplicată o metodă de genotipare precisă și validată, pentru a confirma prezența uneia din mutațiile indicate în criteriile de includere.

- Pentru cazurile ce prezintă varianta poli-T (5T sau 7T dar și nu 9T) identificate în asociere cu mutația **R117H** la adolescenții aflați la vîrstă postpubertală va fi inițiată terapia doar dacă aceștia prezintă manifestări clinice fenotipice de fibroza chistică sau dacă este evidențiată anomalie de funcție a CFTR.

Ivacaftor în monoterapie:

Pacienții cu vârstă de cel puțin 6 luni - forma granule

Greutate	Doza	Doza zilnică totală
≥5 kg și <7 kg	25 mg pe cale orală o dată la 12 ore,	50 mg
≥7 kg și <14 kg	50 mg pe cale orală o dată la 12 ore	100 mg
≥14 kg și <25 kg	75 mg pe cale orală o dată la 12 ore	150 mg

Pacienții cu vârstă de >6 ani și cu greutate >25 kg, un comprimat de 150 mg pe cale orală la interval de 12 ore (doza zilnică totală este de 300 mg).

Administrare:

Ivacaftor trebuie administrat sincron cu alimente având un conținut lipidic, la o masă sau gustare la care se asociază enzime pancreatică.

Comprimate: Pacienții trebuie instruiți să îngheță comprimatele întregi. Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau sparte înainte de ingerare.

Granule in plic: Fiecare plic este numai pentru folosință unică și trebuie amestecat cu 5 ml de alimente sau lichide adecvate vârstei (piure de fructe, iaurt, lapte). Trebuie consumat integral, preferabil imediat amestecării cu produsul alimentar utilizat ca vehicul pentru medicație. În cazul în care nu se consumă imediat, amestecul este stabil timp de o oră. Alimentele sau lichidul utilizate ca vehicul trebuie să fie la o temperatură având valori cel mult egale cu temperatura camerei; nu este permisă amestecarea cu lichide foarte fierbinți.

Nu se administrează cu suc de grape-fruit sau de portocale roșii.

Contraindicații: Ivacaftor nu se administrează la pacienți cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, la pacienți cu unele afecțiuni ereditare rare (de tipul intoleranței la galactoză, deficit total de lactază, sau la aceia care prezintă sindrom de malabsorbție de glucoză sau galactoză).

Administrarea Ivacaftor- tabel 1

• Ivacaftor	• Oral	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 12 luni <ul style="list-style-type: none"> • Greutate ≥7 kg și <14kg: 50mg granule x2 /zi • Greutate ≥14kg și <25kg: 75mg granule x 2/zi • Greutate ≥ 25 kg : 	<ul style="list-style-type: none"> • Copiii având minim 12 luni și minim 7 kg care prezintă una din următoarele mutații (gating mutations) G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R. • R117H 5T sau 7T (dar nu și cei cu 9T) – la acei adolescenți cu vârstă postpubertală dacă : <ul style="list-style-type: none"> • Prezintă manifestări clinice fenotipice de fibroza chistică sau evidență anomalie de funcție a CFTR • Nu se recomandă celor cu screening pozitiv dar cu
-------------	--------	--	--

	150mg (sub forma de tablete) x 2/zi	<p>diagnostic incert de fibroză chistică</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monitorizare • Funcția hepatică la fiecare 3 luni, în primul an de tratament, apoi anual. • Examen oftalmologic înaintea începerii tratamentului și ulterior anual la copiii cu vîrstă sub 12 ani. • Testul sudorii înaintea începerii tratamentului și la 6-8 săptămâni de la începerea tratamentului, la 6 luni apoi anual. • Elastaza în materii fecale înaintea începerii tratamentului și ulterior după 6 luni, la copiii cu vîrstă între 2 și 6 ani. • Administrarea se face la o masă ce conține grăsimi. • Plicurile (granule) se amestecă cu o linguriță (5 ml) de alimente – piure fructe, iaurt, lapte sau suc aflate la temperatura camerei. După amestecare se pot administra în maximum 1 oră. • Tabletele se îngheță întregi, nu se mestecă, nu se pisează. • Dozele se administrează la circa 12 ore interval. • Nu se administrează cu suc de grape-fruit sau de portocale roșii. • Se verifică întotdeauna posibilele interacțiuni medicamentoase cu tratamentul preexistent sau cu cel recomandat la un moment dat (vezi tabel interacțiuni).
--	--	--

Atenționări și precauții speciale:

Dacă pacientul uită să ia o doză, o poate primi în interval de 6 ore de la momentul uzuial în care primea respectiva doză și ar putea să primească doza următoare conform orei prescrise anterior. Dacă pacientul pierde o doză în interval mai mare de 6 ore va primi doar doza următoare.

Dozele de Ivacaftor pot fi modificate în cazul asocierii cu medicamente inhibitoare CYP3A și la pacienții cu afectare hepatica sau renală semnificativă.

În eventualitatea unei creșteri semnificative a transaminazelor (de exemplu, pacienții cu ALT sau AST ce cresc de mai mult de 5 ori peste limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST ce cresc de mai mult de 3 ori peste LSN și sunt asociate cu bilirubină ce crește de mai mult de 2 ori peste LSN), administrarea dozelor trebuie întreruptă și trebuie să se urmărească atent rezultatele analizelor de laborator până la rezolvarea anomaliei. După rezolvarea creșterilor transaminazelor, trebuie să fie evaluat raportul risc/beneficiu al reluării tratamentului.

Afectare hepatica	<u>Doză</u>
Ușoară (Child-Pugh Class A)	<u>Nu necesită ajustarea dozei!</u>
Moderată (Child-Pugh Class B)	<ul style="list-style-type: none"> • Greutate ≥ 7 kg și <14 kg : 50mg (granule) x1 /zi • Greutate ≥ 14 kg și <25 kg: 75mg (granule) x1 /zi • Greutate ≥ 25 kg: 150mg (tablete) x1 /zi

Administrarea nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă, decât dacă se anticipiază că beneficiile vor depăși riscurile.

Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance creatinină < 30 mL/min) sau cu boală renală în stadiul terminal.

Interacțiuni medicamentoase

Medicament	Efect asupra Ivacaftor	Recomandare
Rifampicina, Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoïna, Sunătoarea (<i>Hypericum perforatum</i>)	Reduc semnificativ nivelul plasmatic	Nu se asociază
Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telitromicină, Eritromicina	Cresc nivelul plasmatic	Scăderea dozei de Ivacaftor Se administrează de 2 ori pe săptămână 7 kg pana la < 14 kg = 50 mg 14 kg pana la < 25 kg = 75 mg peste 25 kg = 150 mg
Fluconazol	Creste nivelul plasmatic	Reducerea dozei la 1 tb pe zi
Claritromicină	Creste nivelul plasmatic	Reducerea dozei la 2 zile pe săptămână sau înlocuirea ei cu azitromicină
Digoxină, Ciclosporină, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus	Ivacaftor crește nivelul plasmatic al acestor medicamente	Se recomandă prudență, asocierea determină accentuarea efectelor secundare ale acestor medicamente
Corticoizi doze mari	Reduc semnificativ nivelul plasmatic	
Warfarină și derivați	Ivacaftor crește nivelul plasmatic al acestora	Monitorizare INR pentru evaluarea efectului și urmărirea reacțiilor adverse ale warfarinei
Midazolam, Alprazolam, Diazepam, Triazolam	Fără efect	fără modificarea dozelor
Contraceptive orale	Fără efect	fără modificarea dozelor

Notă : studiile despre interacțiunile medicamentoase s-au efectuat doar la pacienții adulți.

Cat privește sarcina și alăptarea nu există date suficiente.

Poate produce amețeală, deci este necesara prudență în timpul condusului.

VI. MONITORIZAREA PACIENTILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU IVACAFTOR

La includerea în Programul de tratament cu IVACAFTOR se documentează în dosarul pacientului:

- Rezultatul analizei genetice care confirmă prezența a cel puțin una din mutațiile pentru care este indicat medicamentul
- Evaluare clinică conform Fișei de evaluare clinică inițială (**anexa 1**)

Monitorizarea pacientului pe parcursul tratamentului cu Ivacaftor:

- **Evaluarea eficienței tratamentului:**
 1. Efectuarea testului sudorii la 6-8 săptămâni de tratament sau
 2. Efectuarea probelor funcționale respiratorii la pacientul cu vîrstă peste 6 ani și testul sudorii inițial sub 60 mmol/l
- **Luna a 3-a de la inițierea tratamentului (anexa 2) plus:**
 1. Spirometria la pacientul cu vîrstă peste 6 ani și testul sudorii inițial sub 60 mmol/l
 2. Evaluarea compliantei la tratament, verificarea modului de administrare a tratamentului și al medicației concomitente ce poate interfera cu acțiunea Ivacaftor.
- **Luna a 6-a și a 12-a din primul an de la inițierea tratamentului – reevaluare într-unul din Centrele de Fibroză chistică/mucoviscidoză - anexa 2.**

Monitorizarea tratamentului cu Ivacaftor după primul an de la inițierea acestuia se va face anual conform fisei de monitorizare.

Monitorizarea pacientului în tratament cu Ivacaftor va fi personalizată (ca interval de monitorizare) în funcție de gradul de afectare hepatică/renală și de complicațiile bolii de fond.

Anexa 1 și anexa 2 vor fi transmise de Centrele de Fibroză chistică/mucoviscidoză la CNAS în vederea luării în evidență a pacienților sau excluderii acestora din evidență, după caz.

VII. PRESCRIPTORI:

Medici din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie, cu experiență în diagnosticul și tratamentul fibrozei chistice, care vor întocmi dosarul de inițiere al tratamentului și vor emite prima prescripție medicală pentru o perioadă de maxim 30/31 zile de tratament. Este recomandat ca medicii prescriptori să facă parte din unul din Centrele Regionale de fibroză chistică unde se pot asigura condițiile necesare monitorizării adecvate pentru acești pacienți. După inițierea tratamentului, continuarea acestuia se poate face de medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau de către medicul de familie în baza scrisorii medicale sau a biletului de ieșire de la medicul coordonator.

Recomandarea pentru inițierea tratamentului se face după evaluarea pacientului și a dosarului acestuia și după confirmarea diagnosticului. Se menționează perioada pentru care va fi prescris tratamentul (care nu va fi mai mare de 6 luni în primul an de tratament și 12 luni ulterior, cu reevaluare în vederea continuării).

DOSARUL DE INITIERE A TRATAMENTULUI trebuie să cuprindă următoarele documente:

- 1. Datele de identificare** (copii după certificat de naștere, carte de identitate);
- 2. Referat de justificare**, parafat și semnat de medicul specialist/primar pediatru / pneumolog / pneumolog pediatru.
- 3. Consimțământul informat** al părintelui (tutorelui legal) al copilului sau al bolnavului (dacă are vîrstă peste 18 ani) (anexa 3 a prezentului protocol); **A fost completat consimțământul** de la părinți și/sau pacient pentru acord privind administrarea:
 DA NU
- 4. Bilet de externare** sau scrisoare medicală dintr-un Centru de Fibroză Chistică care să ateste diagnosticul de fibroză chistică / mucoviscidoză.
- 5. Buletin de testare genetică** care să ateste diagnosticul de fibroză chistică cu minim o mutație specificată în indicațiile terapeutice ale preparatului, semnat și parafat de un medic specialist / primar genetician;
- 6. Evaluarea inițială** – clinică și paraclinică (**anexa 1** a prezentului protocol);
- 7. Tratament concomitent** (care ar impune modificarea dozelor terapeutice).

Anexa 1
Centrul de Fibroză chistică /mucoviscidoză

.....

Fișa de evaluare inițială în vederea includerii în tratament cu Ivacaftor a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză

Nume	
Prenume	
Data nașterii ZZ/LL/AAAA	
Data evaluării ZZ/LL/AAAA	
Adresa	
Asigurat la CAS	
Telefon, email	
Nume, prenume mama/ tata/ tutore legal	
Diagnostic complet	

Diagnostic genetic- mutația	
Testul sudorii (valoare / tip de aparat)	
Antecedente personale fiziologice	
Antecedente personale patologice semnificative (afectare pulmonară, digestivă, complicații)	
Date clinice Greutate, Lungime, examen clinic general - elemente patologice	
Date paraclinice	obligatorii la inițierea tratamentului
Testul sudorii (cu maxim 6 luni anterior) valoare/tip aparat	
Test genetic	
TGO	

TGP	
Bilirubină	
Uree serică	
Creatinină serică	
Ecografie hepatică	
Spirometrie	La pacientul peste 6 ani
Data efectuării	
FVC	
FEV1	
Elastaza în materii fecale (pacient cu vîrstă 2-6 ani)	
Examen oftalmologic	

SE RECOMANDĂ:

Ivacafactor – forma farmaceutică..... doza:..... Perioada.....

Medic :

Semnătura, parafă:

Data completării Fișei de inițiere:

Anexa 2

Fișă de monitorizare a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză în tratament cu Ivacaftor

Centrul de Fibroză chistică/mucoviscidoză

.....
Tip evaluare

[] 6 luni; []12 luni;

Anul inițierii tratamentului cu Ivacaftor

Nume	
Prenume	
Data nașterii ZZ/LL/AAAA	
Data evaluării ZZ/LL/AAAA	
Adresa	
Asigurat la CAS	
Telefon, email	
Nume, prenume mama/tata/tutore legal	
Diagnostic complet	
Date clinice Greutate,	

Lungime, examen clinic general -elemente patologice	
Date paraclinice	
Testul sudorii * (valoare/tip aparat)	
TGO	
TGP	
Bilirubină	
Uree serică	
Creatinină serică	
Ecografie hepatică#	
Spirometrie	La pacientul peste 6 ani
Data efectuării	
FVC	
FEV1	
Elastaza în materii fecale (pacient cu vârstă 2-6 ani) **	
Examen oftalmologic ***	

*la 6 luni de la inițiere și ulterior anual

**la 6 luni de la inițiere până la 6 ani

***la inițiere și apoi anual la pacientul cu vârstă mai mică de 18 ani

la 6 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual. La pacientul care are afectare hepatică – la 3 luni

SE RECOMANDĂ:

Continuarea tratamentului cu Ivacaftor – forma farmaceutică.....
doza: perioada.....

Întreruperea tratamentului cu Ivacaftor

Medic centru de expertiză :

Semnătură, parafă:

Data completării Fișei de monitorizare:

Anexa 3

FORMULAR PENTRU CONSUMANTUL PACIENTULUI CU FIBROZA CHISTICĂ ELIGIBIL PENTRU TRATAMENT CU IVACAFTOR

Subsemnatul(a) , cu
CI/BI

..... pacient /părinte/tutore legal al copilului, cu CNP diagnosticat cu fibroză chistică și cu minim o mutație (*G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N sau S549R sau R117H* - pacient adult care îndeplinește criteriile de includere) am fost informat de către privind tratamentul medical al bolii cu Ivacaftor (Kalydeco).

Kalydeco este un medicament care conține substanța activă Ivacaftor. Ivacaftor este disponibil sub formă comprimate filmate de 150 mg și plicuri de 25 mg, 50 mg sau 75 mg Ivacaftor.

Ivacaftor se utilizează în tratamentul pacienților cu fibroză chistică cu vârste de peste 12 luni și adulți care au una din mutațiile descrise anterior și care modifică transportul normal al clorului și respectiv al sodiului la nivelul canalelor specifice (potențiator).

Acest efect a fost demonstrat în cadrul unor studii clinice care au stat la baza aprobării Ivacaftor de către Agenția Europeană a Medicamentului pentru fibroza chistică / mucoviscidoză.

- Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse. Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de o persoană din 10): infecții căi respiratorii superioare, rinofaringită, cefalee, amețeală, odinofagie, congestie nazală, dureri abdominale, diaree, creșterea transaminazelor, erupție cutanată, suprainfecții bacteriene.
- Reacții adverse frecvente (pot afecta mai puțin de 1 persoană din 10): rinită, otalgie, tinnitus, congestie timpanică, tulburări vestibulare, congestie sinuzală, hiperemie faringiană, gheată, formațiuni la nivelul sânilor.
- Reacții adverse mai rar întâlnite: hiperemia timpanului, inflamație de glandă mamară (mastita), durere sau inflamație la nivelul mamelonului.
- Tratamentul cu Ivacaftor (Kalydeco) nu este indicat la copii cu vîrstă sub 12 luni, dacă pacientul este alergic la Ivacaftor sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament sau dacă pacientul primește tratament cu rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoïna.
- Ivacaftor poate afecta modul de acțiune al altor medicamente.

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (dacă sunteți pacient) sau copilul dumneavoastră (dacă sunteți părinte de pacient) primiți sau s-ar putea să primiți alte medicamente concomitent cu Ivacaftor.
- Spuneți medicului dacă primiți dvs sau copilul dvs (ca pacient) oricare dintre următoarele medicamente:

Medicament	Indicație	Da
Rifampicina	Tratamentul tuberculozei	
Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoina	inducerea somnului, prevenirea convulsiilor	
Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Fluconazol Voriconazol,	Tratamentul infecțiilor fungice	
Clarithromicină Eritromicină	Tratamentul infecțiilor bacteriene	
Digoxină	Tratamentul sau prevenția insuficienței cardiace	
Ciclosporină, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus	Tratament imunosupresiv specific post transplant de organ, anti tumorale	
Corticoizi doze mari	Tratamentul afecțiunilor inflamatorii asociate,	
Parafină și derivați	Profilaxia embolismului, tulburări de ritm cardiac	

Aceste medicamente influențează eficiența Ivacaftor și necesită modificarea dozelor și respectiv monitorizare specială.

Se recomandă a se efectua analize ale sângeului înainte de tratamentul cu Ivacaftor și periodic în timpul tratamentului. Dacă pacientul are orice afecțiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcțiile hepatice și renale, funcția pulmonară și afectarea oftalmologică (la 3 luni, 6 luni, la 12 luni și ulterior la 12 luni sau atunci când consideră necesar).

Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a copilului aflat în tratament, a eficienței și a posibilelor reacții adverse ale terapiei cu Ivacaftor, am obligația de a mă prezenta la medicul curant pentru control la 6-8 săptămâni, apoi la 3, 6, 12 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual în Centru de Fibroză chistică și să respect protocolul de tratament și supraveghere, așa cum a fost publicat și explicat mie de către medic, sau ori de câte ori apar modificări în evoluția stării de sănătate a copilului meu (dacă sunt părinte/tutore legal) sau a mea (dacă sunt pacient), sau la solicitarea medicului curant sau a medicului coordonator din Centrul de fibroză chistică.

În situația în care în mod nejustificat nu voi respecta obligațiile asumate, inclusiv cea de a mă prezenta sistematic la controalele periodice stabilite prin protocolul terapeutic pentru fibroza chistică, care mi-au fost comunicate de către medicul curant sau medicul coordonator din Centrul de Fibroză chistică, aceștia au dreptul de a exclude copilul meu din acest program de tratament, așa cum este stipulat în protocolul terapeutic.

În cazul în care evoluția clinică este nefavorabilă sau nu se îndeplinesc criteriile de eficiență, medicul curant, împreună cu medicul coordonator pot opta pentru întreruperea tratamentului cu Ivacaftor.

Sunt de acord să respect condițiile de includere în programul de tratament cu Ivacaftor.

Înainte de a începe tratamentul, mă voi prezenta împreună cu copilul meu la medicul curant în vederea instructajului efectuat de medic și de către asistenta medicală privind modul de administrare.

După inițierea tratamentului în Centrul de Fibroză chistică, în termen de maxim 14 zile mă oblig să mă prezint cu toate documentele medicale la medicul din teritoriu care urmează a continua prescrierea tratamentului (medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau medicul meu de familie).

Pacient

Semnătura:

Părinte/ Tutoare legal:

Semnătura:

Medic curant:

Semnătură:

Medic coordonator Centru :

Semnătură:

Data :