ORDIN Nr. 1127/669/2019 din 18 iulie 2019

privind modificarea şi completarea anexei nr. 1 la Ordinul ministrului sănătăţii publice şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008

EMITENT: MINISTERUL SĂNĂTĂŢII - Nr. 1.127

CASA NAŢIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE - Nr. 669

PUBLICAT ÎN: MONITORUL OFICIAL NR. 610 din 24 iulie 2019

Văzând Referatul de aprobare nr. S.P. 9.267 din 18.07.2019 al Direcţiei generale de asistenţă medicală şi sănătate publică din cadrul Ministerul Sănătăţii şi nr. D.G. 1.182 din 18.07.2019 al Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate,

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

ţinând cont de prevederile art. 4 din Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, cu modificările şi completările ulterioare, şi ale art. 4 alin. (3^1) lit. l) şi m) din Hotărârea Guvernului nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificările şi completările ulterioare,

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

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

ART. I

Anexa nr. 1 la Ordinul ministrului sănătăţii publice şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 531 şi 531 bis din 15 iulie 2008, cu modificările şi completările ulterioare, se modifică şi se completează conform anexei care face parte integrantă din prezentul ordin.

ART. II

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

p. Ministrul sănătăţii,

**Tiberius-Marius Brădăţan,**

secretar de stat

p. Preşedintele Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate,

**Răzvan Teohari Vulcănescu**

ANEXĂ

**MODIFICĂRI ŞI COMPLETĂRI**

**la anexa nr. 1 la Ordinul ministrului sănătăţii publice şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008**

**1. După poziţia 268 se introduce o nouă poziţie, poziţia 269, cu următorul cuprins:**

NR. ANEXĂ COD TIP DENUMIRE

PROTOCOL

"1. 269 A16AB09 DCI IDURSULFASUM"

**2. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 177 cod (L01XE10): DCI EVEROLIMUS se modifică şi va avea următorul cuprins:**

"**DCI: EVEROLIMUS**

SECŢIUNEA 1:

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

1. Metodologia de includere în tratament cu everolimus:

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

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

• creşterea ASCG argumentată prin imagini radiologice seriale;

• vârsta >= 1 an.

2. Metodologia de excludere din tratamentul cu everolimus:

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

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

3. Doze şi mod de administrare

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

• Dozarea se va face individualizat în funcţie de suprafaţa corporală (SC), folosind formula Dubois, unde masa (m) este exprimată în kilograme, iar înălţimea (h) în centimetri: SC = (W0,425 x H0,725) x 0,007184.

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

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

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

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

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

4. Modificările dozei cauzate de reacţiile adverse

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

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

5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

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

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

6. Monitorizarea răspunsului la tratament:

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

• investigaţii imagistice (IRM):

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

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

7. Criterii de întrerupere a tratamentului:

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

• reacţii adverse severe sau contraindicaţii;

• lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare.

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

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

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

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

SECŢIUNEA 2:

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

1. Metodologia de includere în tratamentul cu everolimus:

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

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

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

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

2. Metodologia de excludere din tratamentul cu everolimus:

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

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

3. Doze şi mod de administrare

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

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

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

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

4. Modificările dozei cauzate de reacţiile adverse

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

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

5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

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

6. Monitorizarea răspunsului la tratament:

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

• investigaţii imagistice (CT sau RMN):

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

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

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

7. Criterii de întrerupere a tratamentului:

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

• reacţii adverse severe sau contraindicaţii;

• lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare.

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

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

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

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

SECŢIUNEA 3:

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

1. Metodologia de includere în tratament cu everolimus:

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

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

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

2. Metodologia de excludere din tratamentul cu everolimus:

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

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

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

3. Doze şi mod de administrare

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

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

Doza iniţială de everolimus la pacienţii cu convulsii refractare asociate CST

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

| Vârsta | Doza iniţială fără | Doza iniţială cu |

| | administrarea | administrarea |

| | concomitentă a | concomitentă a |

| | unui inductor | unui inductor |

| | CYP3A4/PgP | CYP3A4/PgP |

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

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

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

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

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

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

4. Modificările dozei cauzate de reacţiile adverse

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

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

5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

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

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

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

6. Monitorizarea răspunsului la tratament

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

7. Criterii de întrerupere a tratamentului:

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

• reacţii adverse severe sau contraindicaţii;

• lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare.

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

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

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

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

**3. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 223 cod (L01XC15): DCI OBINUTUZUMAB se modifică şi va avea următorul cuprins:**

**"DCI: OBINUTUZUMAB**

**I. Indicaţia terapeutică**

1. Obinutuzumab administrat în asociere cu clorambucil este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior şi cu comorbidităţi care nu permit administrarea unui tratament pe bază de fludarabină în doză completă.

2. Obinutuzumab administrat în asociere cu bendamustină, urmat de tratament de întreţinere cu obinutuzumab în monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu limfom folicular (LF) care nu au răspuns la tratament sau au prezentat progresia bolii în timpul sau în interval de 6 luni după tratamentul cu rituximab sau cu o schemă de tratament care a inclus rituximab.

**II. Criterii de includere în tratament:**

• la pacienţii cu LLC şi indicaţie de iniţiere a tratamentului cărora nu li s-a administrat nicio linie de tratament şi care au alte afecţiuni care induc intoleranţa la administrarea unei doze complete de fludarabină;

• la pacienţii cu limfom folicular cărora li s-a administrat cel puţin o linie de tratament cu rituximab, care nu au răspuns la tratament sau care au prezentat progresia bolii în timpul sau în interval de 6 luni după acesta.

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

- hipersensibilitate la obinutuzumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament;

- obinutuzumab nu trebuie administrat în prezenţa unei infecţii active şi trebuie acordată atenţie atunci când se ia în considerare utilizarea la pacienţii cu infecţii recurente sau cronice în antecedente;

- pacienţii cu hepatită B activă nu trebuie trataţi cu obinutuzumab;

- obinutuzumab nu trebuie administrat la femeile gravide decât dacă beneficiul potenţial depăşeşte riscul potenţial;

- nu se administrează obinutuzumab copiilor şi adolescenţilor cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu există informaţii privind utilizarea sa la aceste grupe de vârstă.

**IV. Tratament**

Doze:

- Leucemie limfocitară cronică (LLC): se vor administra 6 cicluri de tratament cu obinutuzumab în asociere cu un alt medicament pentru tratamentul cancerului, numit clorambucil. Fiecare ciclu de tratament durează 28 de zile.

• În ziua 1 din primul ciclu de tratament se va administra, foarte lent, o parte a primei doze, de 100 miligrame (mg) de obinutuzumab. Se va monitoriza cu atenţie pentru a putea depista reacţiile adverse legate de administrarea perfuziei (RAP).

• Dacă nu apare vreo reacţie legată de administrarea perfuziei după administrarea acestei mici părţi din prima doză, restul primei doze (900 mg) va fi administrat în aceeaşi zi.

• Dacă apare o reacţie legată de administrarea perfuziei după administrarea acestei mici părţi din prima doză, restul primei doze va fi administrat în ziua 2.

O schemă standard de tratament este prezentată mai jos.

• Ciclul 1 de tratament - acesta va include trei doze de obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:

• ziua 1 - o parte a primei doze (100 mg);

• ziua 2 sau ziua 1 (continuare) - restul primei doze, 900 mg;

• ziua 8 - doză completă (1.000 mg);

• ziua 15 - doză completă (1.000 mg).

• Ciclurile de tratament 2, 3, 4, 5 şi 6 - o singură doză de obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:

• ziua 1 - doză completă (1.000 mg).

- Limfom folicular (LF): se vor administra 6 cicluri de tratament cu obinutuzumab în asociere cu bendamustină - fiecare ciclu de tratament durează 28 de zile.

• Acestea vor fi urmate de o "fază de întreţinere" - în acest interval se va administra obinutuzumab în monoterapie la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, în condiţiile în care boala nu avansează.

O schemă standard de tratament este prezentată mai jos:

• Terapie de inducţie

• Ciclul 1 de tratament - aceasta va include trei doze de obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:

• ziua 1 - doză completă (1.000 mg);

• ziua 8 - doză completă (1.000 mg);

• ziua 15 - doză completă (1.000 mg).

• Ciclurile de tratament 2, 3, 4, 5 şi 6 - o singură doză de obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:

• ziua 1 - doză completă (1.000 mg).

• Bendamustina se administrează în zilele 1 şi 2 ale ciclurilor 1 - 6, în perfuzie intravenoasă în doză de 90 mg/m2/zi.

• Terapie de întreţinere:

• doză completă (1.000 mg) la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, în condiţiile în care boala nu avansează.

**Profilaxia şi premedicaţia în cazul sindromului de liză tumorală (SLT)**

Se consideră că pacienţii cu încărcătură tumorală mare şi/sau cu un număr mare de limfocite circulante (> 25 x 109/l) şi/sau insuficienţă renală (Clcr < 70 ml/min) au risc de SLT şi trebuie să primească tratament profilactic.

Profilaxia:

• hidratare corespunzătoare;

• uricostatice (de exemplu, alopurinol); sau

• uratoxidază (de exemplu, rasburicază începând cu 12 - 24 de ore înainte de iniţierea tratamentului.

**Profilaxia şi premedicaţia în cazul apariţiei reacţiilor legate de administrarea perfuziei (RAP)**

- Ziua 1, ciclul 1:

- corticosteroizi i.v.: recomandat la pacienţii cu LF şi obligatoriu pentru pacienţii cu LLC - cu o oră înainte de obinutuzumab (100 mg prednison/prednisolon sau 20 mg dexametazonă sau 80 mg metilprednisolon);

- analgezic/antipiretic oral - cu minimum 30 de minute înainte de obinutuzumab (1.000 mg acetaminofen/paracetamol);

- antihistaminic - cu 30 de minute înainte de obinutuzumab (50 mg difenhidramină).

- Ziua 2, ciclul 1:

- corticosteroizi i.v. - cu o oră înainte de obinutuzumab (100 mg prednison/prednisolon sau 20 mg dexametazonă sau 80 mg metilprednisolon);

- analgezic/antipiretic oral - cu 30 de minute înainte (1.000 mg acetaminofen/paracetamol);

- antihistaminic - cu 30 de minute înainte (50 mg difenhidramină);

- se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu antihipertensive cu 12 ore înainte de şi pe durata administrării fiecărei perfuzii cu obinutuzumab şi în decursul primei ore după administrare, datorită posibilităţii de apariţie a hipotensiunii arteriale în urma tratamentului cu obinutuzumab.

**V. Monitorizarea tratamentului**

Înainte de iniţierea tratamentului:

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară;

- biochimie: funcţia renală (creatinină, uree), valorile serice ale potasiului seric (ionograma) şi acidului uric, transaminaze (TGO, TGP), fosfataza alcalină;

- evaluare cardiologică (EKG, ecocardiografie);

- evaluare imagistică (CT toraco-abdomino-pelvin).

Periodic:

- hemoleucograma cu formulă leucocitară;

- biochimie: funcţie renală (creatinină, uree, acid uric), transaminaze (TGO, TGP), fosfataza alcalină, ionogramă: potasiu seric;

- reevaluare cardiologică (EKG, ecocardiografie);

- evaluare imagistică (CT toraco-abdomino-pelvin).

**VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu obinutuzumab: lipsa de răspuns sau intoleranţa.**

**VII. Prescriptori: iniţierea şi continuarea tratamentului se fac de către medicii din specialitatea hematologie clinică."**

**4. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 233 cod (B06AC02): DCI ICATIBANTUM se modifică şi va avea următorul cuprins:**

**"DCI: ICATIBANTUM**

**I. Definiţie**

Angioedemul ereditar (AEE) este o boală genetică, rară, debilitantă şi cu potenţial letal. Este cauzat, în majoritatea cazurilor, de deficienţa de C1-inhibitor esterază (C1-INH). Clinic, AEE se manifestă prin episoade recurente de edem subcutanat dureros localizat, atacuri dureroase abdominale recurente şi obstrucţie a căilor respiratorii superioare. Atacurile recurente dureroase abdominale mimează abdomenul acut chirurgical.

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

Între atacuri pacientul este asimptomatic. Numărul atacurilor poate varia de la un atac pe an la 2 - 3 atacuri pe lună. Durata atacurilor este de 2 - 5 zile. Calitatea vieţii acestor pacienţi este profund alterată.

**II. Diagnostic**

Diagnosticul de AEE se suspicionează pe baza anamnezei familiale (pozitivă în 75% din cazuri, 25% fiind mutaţii spontane), a simptomelor caracteristice bolii şi este confirmat prin examenul de laborator.

Diagnosticul tipului 1 şi 2 de AEE se stabileşte prin valori scăzute sub 50% faţă de valoarea minimă a normalului a C1-INH activitate. În AEE de tip 1 C1-INH proteina este scăzută, iar în tipul 2 este normală sau crescută. Nu există diferenţe de manifestare clinică între cele două tipuri.

**III. Indicaţii terapeutice**

Icatibant este un antagonist de receptor de bradikinină B2 indicat pentru tratamentul atacului de angioedem ereditar (AAE) prin deficienţa de C1-inhibitor esterază (C1-INH) la pacienţii cu vârsta de 2 ani şi peste.

**IV. Criterii de includere în tratament**

În programul naţional de tratament cu icatibant al atacurilor de AEE se vor include pacienţii cu vârsta > 2 ani cu diagnosticul confirmat de AEE cu deficienţă de C1-INH de către Centrul de Expertiză/Pilot de AEE şi înregistraţi la Centrul de Expertiză/Pilot de AEE. Scrisoarea medicală eliberată de acesta va fi înnoită anual, cu ocazia vizitei anuale obligatorii.

**V. Criterii de excludere din tratament**

Nu beneficiază de tratament cu icatibant pacienţii cu hipersensibilitate la substanţa activă sau excipienţii produsului.

Se recomandă precauţie la pacienţii cu boală cardiacă ischemică acută şi accident vascular cerebral recent. Nu există date clinice disponibile privind utilizarea icatibant la gravide şi lăuze. În timpul sarcinii icatibant trebuie utilizat doar dacă beneficiul potenţial justifică riscul potenţial pentru făt (de exemplu, pentru tratamentul edemului laringian cu potenţial letal), în absenţa disponibilităţii concentratului de C1-INH.

Nu se cunoaşte dacă icatibant se excretă în laptele matern, dar femeilor care alăptează şi doresc să utilizeze icatibant li se recomandă să nu alăpteze 12 ore după tratament.

În rarele cazuri în care răspunsul la icatibant nu este satisfăcător şi necesită repetarea exagerată a dozelor, este necesară revizuirea indicaţiei.

**VI. Mod de administrare**

Icatibant se administrează subcutanat, de preferinţă în zona abdominală.

Icatibant poate fi autoadministrat sau administrat de către persoana care asigură îngrijirea pacientului, după instruirea prealabilă de către medic sau asistent medical.

Se recomandă ca prima administrare şi prima autoadministrare să fie efectuată sub supraveghere medicală.

Pacientul va fi instruit cu privire la păstrarea corectă a medicamentului (între 2 şi 25°C).

**VII. Doze**

Adulţi: doza recomandată este de 30 mg icatibant administrat lent subcutanat (o seringă preumplută).

În majoritatea cazurilor, o singură injecţie cu icatibant este suficientă pentru tratamentul unei crize de angioedem ereditar. În cazul în care nu se obţine o ameliorare suficientă sau dacă simptomele reapar, se poate administra o a doua injecţie cu icatibant după 6 ore. Dacă cea de-a doua injecţie nu produce o ameliorare suficientă sau se observă o revenire a simptomelor, poate fi administrată o a treia injecţie de icatibant, după un alt interval de 6 ore. În decursul a 24 de ore nu este recomandat să se administreze mai mult de 3 injecţii cu icatibant.

Copii şi adolescenţi: doza recomandată este în funcţie de greutatea corporală, după cum urmează:

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

| 12 - 25 kg | 10 mg (1,0 ml) |

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

| 26 - 40 kg | 15 mg (1,5 ml) |

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

| 41 - 50 kg | 20 mg (2,0 ml) |

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

| 51 - 65 kg | 25 mg (2,5 ml) |

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

| Peste 65 kg | 30 mg (3,0 ml) |

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

La copil nu se administrează doza/atac.

**VIII. Monitorizarea tratamentului**

O dată pe an, tratamentul fiecărui pacient va fi vizat de Centrul de Expertiză/Pilot de AEE, prin evaluarea jurnalului pacientului, eliberat de acesta.

În caz de edem de căi respiratorii superioare (laringian) pacientul necesită supraveghere medicală atentă într-un serviciu de urgenţă timp de 24 de ore datorită impredictibilităţii evoluţiei severităţii obstrucţiei.

Intubarea traheală, traheotomia şi alte tratamente eficace în atacul de AEE (C1-INH esterază umană, recombinantă sau plasmă proaspăt congelată) se iau în considerare în cazul edemului progresiv al căilor aeriene superioare care nu răspunde la icatibant.

În cazul în care simptomele nu se ameliorează suficient sau reapar după autoadministrarea injecţiei, se recomandă ca pacientul să solicite sfatul medicului, iar dozele ulterioare să fie administrate într-o instituţie medicală.

**IX. Prescriptori**

Icatibant este prescris de medicii din specialităţile alergologie, dermatologie, pediatrie, medicină internă şi medicii de familie, numai pe baza scrisorii medicale de la Centrul de Expertiză/Pilot de AEE.

Iniţial, pacientului cu mai multe atacuri pe an i se vor prescrie 3 seringi de icatibant. Trebuie evitată prescrierea de 3 doze pacienţilor cu atacuri foarte rare, pentru a nu rămâne cu medicaţie neutilizată după termenul de expirare.

Prescripţiile ulterioare se vor efectua individualizat prin dovedirea utilizării primelor două doze corespunzătoare fiecărei prescripţii şi numai după verificarea de către prescriptor a notării de către pacient în jurnalul propriu a datei şi orei administrării, localizării atacului şi lipirea etichetei medicaţiei înaintea fiecărei noi prescripţii."

**5. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 253 cod (L01XE33): DCI PALBOCICLIBUM se modifică şi va avea următorul cuprins:**

**"DCI: PALBOCICLIB**

**I. Indicaţii**

- Palbociclib este indicat în tratamentul cancerului mamar local avansat, recurent sau metastatic, în absenţa "crizei viscerale" simptomatice\*) (determinări secundare viscerale, de obicei hepatice şi/sau pulmonare extensive, numeroase, care induc grade variate de insuficienţă de organ; determinările secundare viscerale pot fi localizate şi la nivelul altor organe) care pune în pericol prognosticul vital pe termen scurt, cu receptori hormonali pozitivi (estrogenici şi/sau progesteronici) şi expresie negativă pentru receptorul HER2-neu, în următoarele situaţii:

- în asociere cu un inhibitor de aromatază;

- în asociere cu fulvestrant la pacienţi cărora li s-a administrat tratament endocrin anterior.

La femeile în pre- sau perimenopauză, tratamentul endocrin trebuie combinat cu un agonist al hormonului de eliberare al hormonului luteinizant (LHRH).

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

\*) În studiile clinice de înregistrare, criza viscerală a fost definită astfel: paciente cu efuziuni masive necontrolate (pleurale, pericardice, peritoneale), limfangită pulmonară şi implicare hepatică peste 50%. Prescrierea palbociclib la paciente cu afectare metastatică viscerală, în baza prezentului protocol terapeutic, se va face conform deciziei medicului curant. Acesta (medicul curant) va aprecia dacă este oportună utilizarea combinaţiei hormonoterapie plus palbociclib (+/- bisfosfonaţi pentru leziuni osoase) sau va indica utilizarea chimioterapiei sistemice.

**II. Criterii de includere în tratament:**

- diagnostic de cancer mamar avansat local, recurent sau metastatic, cu receptori hormonali (estrogenici şi/sau progesteronici) şi expresie negativă pentru receptorul HER2-neu;

- vârsta peste 18 ani;

- indice al statusului de performanţă ECOG 0-2;

- probe biologice care, în opinia medicului curant, permit administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă.

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

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;

- femei în pre- sau perimenopauză, fără ablaţie ovariană sau fără supresie ovariană cu un agonist de LHRH.

**IV. Tratament**

- Palbociclib se administrează pe cale orală. Nu se utilizează concomitent cu preparate conţinând sunătoare.

- Doza recomandată este de palbociclib 125 mg o dată pe zi timp de 21 de zile consecutive, urmate de 7 zile fără tratament (schema 3/1). Tratamentul cu palbociclib trebuie să fie continuat atât timp cât pacientul înregistrează un beneficiu clinic sau până când apare toxicitatea inacceptabilă.

Atunci când este administrat concomitent cu palbociclib, doza recomandată de letrozol este de 2,5 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi, în mod continuu pe parcursul ciclului de 28 de zile.

Tratamentul femeilor în pre-/perimenopauză cu palbociclib şi inhibitor de aromatază trebuie întotdeauna combinat cu un agonist al LHRH.

Atunci când este administrat concomitent cu palbociclib, doza recomandată de fulvestrant este de 500 mg, administrată intramuscular în zilele 1, 15, 29 şi ulterior o dată pe lună. Înainte de a începe tratamentul cu combinaţia palbociclib plus fulvestrant şi pe parcursul acesteia, femeile la pre/perimenopauză trebuie să fie tratate cu agonişti de LHRH. Modificările dozei de palbociclib - conform tabelelor din Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP)

**V. Monitorizarea tratamentului**

- Hemograma completă trebuie monitorizată anterior începerii tratamentului cu palbociclib şi la începutul fiecărui ciclu, precum şi în ziua 14 din primele 2 cicluri.

- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) la intervale regulate.

- Este recomandată întreruperea dozei, reducerea dozei sau întârziere în începerea ciclurilor de tratament pentru pacienţii care dezvoltă neutropenie de grad 3 sau 4.

- Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru semne şi simptome de infecţie deoarece palbociclib are proprietăţi mielosupresive.

**VI. Întreruperea tratamentului:**

- progresia bolii (obiectivat imagistic şi/sau clinic);

- toxicităţi inacceptabile;

- dacă din cauza reacţiilor adverse este necesară reducerea dozei sub 75 mg/zi.

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

**6. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 255 cod (L01XX52): DCI VENETOCLAX se modifică şi va avea următorul cuprins:**

**"DCI: VENETOCLAX**

**Indicaţie:**

- Leucemia limfocitară cronică (LLC)

**Criterii de includere în tratament**

- pacienţii adulţi (peste 18 ani) cu leucemie limfatică cronică (LLC) - în monoterapie:

a) în prezenţa deleţiei 17p sau a mutaţiei TP53 - pacienţi adulţi care nu sunt eligibili pentru sau au avut eşec la un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B;

b) în absenţa deleţiei 17p sau a mutaţiei TP53 - pacienţi care au avut eşec atât la chimioterapie şi imunoterapie, cât şi la tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B;

- pacienţi adulţi cu leucemie limfocitară cronică (LLC) care au primit anterior cel puţin un tratament - în asociere cu rituximab.

**Criterii de excludere din tratament:**

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;

- utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A la iniţierea tratamentului şi în timpul perioadei de ajustare a dozei;

- utilizarea concomitentă a venetoclax cu produsele care conţin sunătoare;

- sarcina şi alăptarea;

- insuficienţa hepatică severă.

**Tratament**

Tratamentul cu venetoclax trebuie iniţiat sub îndrumarea şi supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul bolilor hemato-oncologice.

• Doza recomandată:

Calendarul de titrare a dozei

Doza iniţială de venetoclax este de 20 mg o dată pe zi timp de 7 zile.

Doza trebuie crescută treptat pe durata a 5 săptămâni până la atingerea dozei zilnice recomandate de 400 mg conform indicaţiilor din tabelul 1. Schema de ajustare a dozei cu durata de 5 săptămâni este concepută pentru scăderea treptată a încărcăturii tumorale şi a riscului de apariţie a sindromului de liză tumorală (SLT).

Tabelul 1: Calendarul creşterii dozei

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

| Săptămâna | Doza zilnică |

| | de venetoclax |

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

| 1 | 20 mg |

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

| 2 | 50 mg |

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

| 3 | 100 mg |

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

| 4 | 200 mg |

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

| 5 şi ulterior | 400 mg |

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

Doza după titrare pentru venetoclax administrat în asociere cu rituximab

Doza recomandată pentru venetoclax administrat în asociere cu rituximab este de 400 mg o dată pe zi.

Rituximab trebuie administrat după ce pacientul a terminat calendarul de titrare a dozei şi a primit doza zilnică recomandată pentru venetoclax de 400 mg pentru 7 zile.

Venetoclax trebuie administrat timp de 24 luni din ciclul 1 ziua 1 pentru rituximab.

Doza după titrare pentru venetoclax în monoterapie

Doza recomandată pentru venetoclax este de 400 mg o dată pe zi. Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient.

Mod de administrare

- Comprimatele filmate de venetoclax se înghit întregi, cu apă, aproximativ la aceeaşi oră în fiecare zi.

- Comprimatele trebuie să fie luate cu alimente pentru a evita riscul apariţiei ineficacităţii.

- Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau rupte înainte să fie înghiţite.

- În timpul perioadei de ajustare a dozei, venetoclax trebuie administrat dimineaţa pentru a permite monitorizarea analizelor de laborator.

- În timpul tratamentului cu venetoclax trebuie să se evite consumul de grapefruit, de portocale de Sevilla şi de fruct stea (carambola).

• Prevenirea apariţiei sindromului de liză tumorală:

• Venetoclax poate provoca scăderea rapidă a tumorii asociindu-se cu riscul de SLT în faza iniţială de ajustare a dozei cu durata de 5 săptămâni.

• Modificări ale valorilor electroliţilor sugestive pentru SLT, ce necesită tratament prompt, pot să apară încă de la 6 până la 8 ore după administrarea primei doze de venetoclax şi la fiecare creştere a dozei.

• Riscul de apariţie a SLT este un proces continuu la care contribuie mai mulţi factori:

- încărcătura tumorală semnificativă [de exemplu: orice ganglion cu diametrul >/= 5 cm sau număr absolut de limfocite (NAL) >/=25 x 109/l\*)] creşte riscul apariţiei SLT în momentul iniţierii tratamentului cu venetoclax;

- funcţia renală diminuată [clearance al creatininei (ClCr) < 80 ml/min contribuie la creşterea suplimentară a riscului].

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

\*) În Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 610 din 24 iulie 2019, sintagma "25 x 109/l" era indicată, în mod eronat, ca fiind "25 x 109/l".

• Este posibil ca riscul să scadă odată cu scăderea încărcăturii tumorale ca urmare a tratamentului cu venetoclax.

• Măsuri:

- evaluarea încărcăturii tumorale înaintea începerii tratamentului cu venetoclax, inclusiv radiologic (de exemplu: computer tomograf);

- teste biochimice sanguine: potasiu, acid uric, fosfor, calciu, creatinină; corectarea valorilor anormale biochimice preexistente;

- hidratare: pacienţii trebuie să consume 1,5 - 2 litri de apă zilnic, începând cu 2 zile înainte, în zilele iniţierii tratamentului, precum şi la fiecare creştere ulterioară a dozei. În funcţie de starea clinică şi de riscul general de SLT, precum şi în cazul pacienţilor ce nu se pot hidrata oral se vor administra lichide intravenos.

- medicamente care scad acidul uric. La pacienţii cu concentraţii crescute ale acidului uric sau la cei care au risc de SLT, medicamentele care scad acidul uric trebuie administrate cu 2 până la 3 zile înainte de iniţierea tratamentului cu venetoclax şi pot fi continuate în perioada de ajustare a dozei;

- analize de laborator.

a) înainte de administrarea dozei:

• efectuarea testelor biochimice sanguine tuturor pacienţilor înainte de administrarea dozei iniţiale, în vederea evaluării funcţiei renale şi a corectării valorilor anormale preexistente;

• testele biochimice sanguine trebuie reluate înainte de fiecare creştere ulterioară a dozei pe durata perioadei de ajustare a dozei;

b) după administrarea dozei:

• pentru pacienţii cu risc de apariţie a SLT, testele biochimice sanguine trebuie monitorizate la 6 până la 8 ore şi la 24 de ore după prima doză de venetoclax administrată;

• dezechilibrele electrolitice trebuie corectate imediat;

• nu se va administra următoarea doză de venetoclax decât după evaluarea testelor biochimice sanguine efectuate la 24 de ore;

• acelaşi program de monitorizare se va efectua la iniţierea dozei de 50 mg şi după aceea la pacienţii care continuă să fie cu risc la creşterea ulterioară a dozei;

- spitalizare: în funcţie de evaluarea medicului, unii pacienţi, mai ales cei cu risc crescut de apariţie a SLT, pot necesita internare în ziua în care se administrează prima doză de venetoclax pentru a se asigura profilaxie şi monitorizare mai susţinute pe durata primelor 24 de ore. În urma reevaluării riscului trebuie să se ia în considerare spitalizarea şi în cazul următoarelor creşteri ale dozei.

• Ajustarea dozelor:

a) Ajustarea dozelor în cazul sindromului de liză tumorală

- Când un pacient prezintă modificări ale testelor biochimice sanguine sugestive pentru SLT, doza de venetoclax din ziua următoare trebuie oprită.

- Dacă acestea se normalizează în interval de 24 până la 48 de ore de la ultima doză, tratamentul cu venetoclax poate fi reluat cu aceeaşi doză.

- În cazul evenimentelor de SLT manifestat clinic sau al modificărilor testelor biochimice sanguine care necesită un interval de peste 48 de ore pentru normalizare, tratamentul trebuie să se reia cu o doză mai mică (vezi tabel).

- În cazul reluării tratamentului cu venetoclax după întrerupere din cauza SLT, trebuie să se respecte instrucţiunile pentru prevenirea sindromului de liză tumorală.

b) Ajustarea dozelor în cazul altor tipuri de toxicitate

- Tratamentul cu venetoclax trebuie oprit în cazul apariţiei:

• oricărui tip de toxicitate de grad 3 sau 4 de alt tip decât cel hematologic;

• neutropeniei de grad 3 sau 4 însoţite de infecţie sau febră; sau

• toxicităţii hematologice de grad 4, cu excepţia limfopeniei.

- După remiterea evenimentului de toxicitate la gradul 1 sau până la nivelul iniţial (recuperare), tratamentul cu venetoclax poate fi reluat cu aceeaşi doză.

- În cazul în care evenimentul de toxicitate apare din nou şi în cazul oricărui episod ulterior, după remiterea evenimentului, atunci când se reia tratamentul cu venetoclax trebuie să se respecte recomandările privind reducerea dozei din tabel. Medicul poate să decidă o scădere mai mare a dozei.

- Pentru pacienţii care necesită o scădere a dozei la mai puţin de 100 mg pentru o perioadă mai mare de 2 săptămâni trebuie să se ia în considerare întreruperea tratamentului cu venetoclax.

- La pacienţii al căror tratament a fost întrerupt mai mult de 1 săptămână în primele 5 săptămâni de ajustare a dozei sau mai mult de 2 săptămâni la o doză zilnică de 400 mg trebuie reevaluat riscul de apariţie a SLT pentru a se stabili dacă este necesară reluarea tratamentului cu o doză mai mică.

Tabel: Ajustarea dozei în cazul SLT şi al altor tipuri de toxicitate

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

| Doza la momentul | Doza la reluarea |

| întreruperii | tratamentului |

| (mg) | (mg\*a)) |

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

| 400 | 300 |

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

| 300 | 200 |

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

| 200 | 100 |

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

| 100 | 50 |

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

| 50 | 20 |

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

| 20 | 10 |

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

| \*a) Doza modificată trebuie continuată timp |

| de 1 săptămână înainte de creşterea acesteia.|

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

c) Ajustarea dozelor în cazul utilizării concomitente a inhibitorilor CYP3A

- Utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici sau moderaţi ai CYP3A creşte expunerea la venetoclax şi poate creşte riscul de apariţie a SLT şi a altor fenomene toxice.

• Perioada de iniţiere şi de ajustare a dozei

- Este contraindicată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A.

- Trebuie evitată utilizarea concomitentă cu inhibitori moderaţi ai CYP3A; trebuie luată în considerare utilizarea de alternative terapeutice.

- În cazul în care trebuie utilizat un inhibitor moderat al CYP3A, doza iniţială de venetoclax şi dozele din perioada de ajustare a dozei trebuie reduse cu cel puţin 50%.

- Pacienţii trebuie monitorizaţi mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate.

• După terminarea perioadei de ajustare a dozei

- Pentru pacienţii care primesc o doză zilnică constantă de venetoclax, aceasta trebuie redusă cu 50% atunci când se utilizează concomitent cu inhibitori moderaţi ai CYP3A şi cu 75% dacă se utilizează concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A.

- Pacienţii trebuie monitorizaţi mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate şi poate fi necesar ca doza să fie în continuare ajustată.

- Doza de venetoclax utilizată înainte de începerea utilizării inhibitorului CYP3A trebuie reluată la 2 până la 3 zile după întreruperea utilizării inhibitorului.

• Omiterea unei doze

- În cazul în care un pacient omite o doză de venetoclax şi au trecut mai puţin de 8 ore de la momentul în care aceasta trebuia administrată de obicei, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil, în aceeaşi zi.

- În cazul în care pacientul a omis o doză şi au trecut mai mult de 8 ore, pacientul nu trebuie să ia doza omisă şi trebuie să reia administrarea dozelor conform schemei în ziua următoare.

- Dacă pacientul prezintă vărsături după ce a luat doza, nu trebuie să ia o altă doză în ziua respectivă. Următoarea doză prescrisă trebuie luată conform programului în ziua următoare.

• Durata tratamentului

Tratamentul în monoterapie trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient. Pentru administrarea în combinaţie, durata tratamentului este de 24 de luni din ciclul 1 ziua 1 de rituximab.

**Reacţii adverse:**

- hematologice: neutropenie, anemie;

- infecţii: infecţii ale căilor respiratorii superioare, pneumonie, infecţii ale căilor urinare;

- tulburări metabolice: sindromul de liză tumorală, hiperfosfatemie, hiperpotasemie, hiperuricemie, hipocalcemie, creşterea creatininei;

- tulburări gastro-intestinale: greaţă, vărsături, diaree, constipaţie;

- tulburări generale: fatigabilitate.

**Atenţionări şi precauţii**

- Insuficienţa renală

- Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată (ClCr >/= 30 ml/min şi < 90 ml/min).

- La pacienţii cu insuficienţă renală (ClCr < 80 ml/min) pot fi necesare profilaxie şi monitorizare mai intense în vederea reducerii riscului de apariţie a SLT în perioada de iniţiere a tratamentului şi în timpul perioadei de ajustare a dozei.

- Venetoclax poate fi administrat pacienţilor cu insuficienţă renală severă numai dacă beneficiul depăşeşte riscul şi aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi atent pentru depistarea semnelor de toxicitate din cauza riscului crescut de apariţie a SLT.

- Insuficienţa hepatică

- Nu se recomandă nicio ajustare a dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată, dar deoarece s-a observat o tendinţă de creştere a incidenţei reacţiilor adverse la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată, aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate în perioada de iniţiere a tratamentului şi în timpul perioadei de ajustare a dozei.

- Nu se recomandă utilizarea venetoclax la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

- Neutropenie

- La pacienţii trataţi cu venetoclax s-au raportat cazuri de neutropenie de grad 3 sau 4.

- Hemoleucograma completă trebuie monitorizată pe toată durata tratamentului.

- Se recomandă întreruperea administrării sau reducerea dozelor la pacienţii cu neutropenie severă.

- În cazul oricăror semne de infecţie, se va avea în vedere utilizarea măsurilor suportive, inclusiv terapiile antimicrobiene.

- Imunizare

- Vaccinurile vii nu trebuie administrate în timpul şi după tratamentul cu venetoclax până când nu sunt refăcute celulele B.

- Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepţia la femei

- Femeile trebuie să evite să rămână gravide pe durata tratamentului cu venetoclax şi timp de cel puţin 30 de zile după oprirea tratamentului; de aceea, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu venetoclax şi timp de 30 de zile după întreruperea tratamentului.

- În prezent nu se cunoaşte dacă venetoclax reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale şi de aceea femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să adauge o metodă contraceptivă de tip barieră.

- Sarcina şi alăptarea

- Venetoclax nu este recomandat în timpul sarcinii.

- Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.

- Fertilitate

- Înainte de începerea tratamentului, la unii pacienţi de sex masculin poate fi luată în considerare consilierea privind depozitarea spermei.

**Prescriptori:**

- Iniţierea şi continuarea tratamentului se fac de către medicii din specialitatea hematologie (sau, după caz, specialişti de oncologie medicală)."

**7. După protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 268 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 269 cod (A16AB09): DCI IDURSULFASUM, cu următorul cuprins:**

**"DCI: IDURSULFASE**

**I. Generalităţi**

**Definiţie**

Sindromul Hunter este determinat de deficienţa de Iduronat-2-sulfataza (I2S) care în mod normal clivează grupul sulfat de pe glicozaminoglicanii heparan şi dermatan sulfat. O scădere a iduronat-2-sulfatazei conduce la acumularea de glicozaminoglicani nedegradaţi în lizozomii diferitelor organe şi ţesuturi, inclusiv la nivelul sistemului nervos central. Acumularea depozitelor de glicozaminoglicani nedegradaţi conduce la alterarea structurii şi funcţiilor ţesuturilor şi celulelor, rezultând multiple disfuncţii de organe şi sisteme, producând un spectru larg de manifestări clinice cronice şi progresive.

Incidenţa estimată a sindromului Hunter este de 0,69 - 1,19 la 100.000 de nou-născuţi, este aproape exclusiv la populaţia masculină, deşi au fost raportate cazuri şi în rândul populaţiei feminine, manifestările clinice fiind la fel de severe. Gena I2S este localizată pe cromozomul X şi până acum au fost descrise mai mult de 300 de mutaţii ale acesteia.

**Diagnostic**

Diagnosticul precoce este esenţial pentru creşterea şanselor de îmbunătăţire a condiţiei pacienţilor cu sindrom Hunter şi implică o combinaţie între diagnosticul clinic, biochimic şi molecular.

**Diagnosticul clinic**

În general medicul pediatru pune diagnosticul de sindrom Hunter ca urmare a manifestărilor apărute în primii ani de viaţă. Vârsta de prezentare la medicul pediatru poate varia în funcţie de simptomatologia copilului, care poate varia de la manifestări blânde şi discrete până la severe.

De multe ori copiii cu sindrom Hunter sunt supuşi diferitelor intervenţii chirurgicale înainte de diagnostic şi de aceea un istoric chirurgical de hernie, timpanostomie, adenoidectomie, canal carpian poate ridica suspiciunea de sindrom Hunter.

În primele luni de viaţă simptomele sunt de tip respirator, la care destul de frecvent se asociază hernie ombilicală şi inghinală, statură mică, faţă aspră, macroglosie şi hiperplazie gingivală.

Manifestări clinice

• disfuncţii respiratorii superioare şi creşterea frecvenţei infecţiilor respiratorii superioare;

• sindromul de apnee în somn este una din complicaţiile destul de comune;

• interesarea structurilor osteoarticulare este o manifestare timpurie a sindromului Hunter şi este caracterizată prin disostoză multiplă, macrocefalie, structură anormală a vertebrelor L1 şi L2 cu apariţia cifozei, creşterea diametrului antero-posterior al toracelui şi subţierea diafizelor oaselor lungi, artropatie progresivă, sindrom de canal carpian;

• abdomen mărit ca urmare a hepatosplenomegaliei;

• scăderea acuităţii auditive;

• cardiomiopatie şi boală valvulară;

• neurologic:

- două treimi din pacienţi au retard psihomotor, tulburări comportamentale, regresie neurologică. În formele atenuate simptomatologia şi semnele clinice apar mai târziu cu disfuncţii neurologice minime. La această categorie de pacienţi dezvoltarea psihică şi cognitivă este normală, putând ajunge la vârsta adultă când pot să apară manifestări neurologice secundare ca urmare a stenozei cervicale, sindromului de canal carpian şi hidrocefaliei;

- în formele severe manifestarea principală poate fi de natură psihică cu retard psihomotor ca urmare a depozitelor de glicozaminoglicani sau datorită altor mecanisme inflamatorii neurotoxice secundare.

În cazurile severe decesul apare în prima sau a doua decadă a vieţii ca urmare a bolii respiratorii obstructive sau insuficienţei cardiace.

Prevalenţa semnelor şi simptomatologia clinică a pacienţilor cu sindrom Hunter pot fi reprezentate în tabelul de mai jos:

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

| Organ/Regiune | Semne/ | Prevalenţa |

| anatomică | Simptomatologie | (%) |

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

| Regiunea capului | Dismorfism facial, facies uscat, | 95 |

| | macrocefalie, hidrocefalie | |

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

| ORL | Macroglosie | 70 |

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

| | Otită medie | 72 |

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

| | Scăderea auzului | 67 |

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

| | Obstrucţie nazală | 34 |

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

| | Creşterea tonsilelor/adenoide | 68 |

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

| Cardiovascular | Murmur cardiac | 62 |

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

| | Boală valvulară | 57 |

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

| Gastro-intestinal| Hernie abdominală | 78 |

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

| | Hepatosplenomegalie | 89 |

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

| Osteoarticular | Redoare articulară cu limitarea | 84 |

| | funcţională sau contractură | |

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

| | Cifoză/Scolioză | 39 |

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

| Neurologic | Hidrocefalie | 17 |

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

| | Convulsii | 18 |

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

| | Dificultăţi la înghiţire | 27 |

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

| | Sindrom de canal carpian | 25 |

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

| | Dificultăţi de efectuare a | 33 |

| | manevrelor de fineţe | |

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

| | Hiperactivitate | 31 |

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

| | Tulburări cognitive | 37 |

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

| | Tulburări comportamentale | 36 |

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

**Diagnosticul biochimic**

În majoritatea cazurilor, glicozaminoglicanii urinari sunt crescuţi, dar nu reprezintă un diagnostic de certitudine pentru sindromul Hunter, fiind necesare evaluări suplimentare. Testarea glicozaminoglicanilor urinari poate fi cantitativă, dar şi calitativă (prin electroforeză şi cromatografie) şi are dezavantajul unei lipse de specificitate cu multe rezultate fals-negative. Documentarea creşterii glicozaminoglicanilor urinari, în special a dermatanului şi heparanului, orientează medicul către testarea enzimatică sanguină care pune diagnosticul definitiv de sindrom Hunter prin obiectivarea deficienţei iduronat-2-sulfatazei.

**Diagnosticul molecular**

Deşi nu este necesar pentru stabilirea diagnosticului definitiv de sindrom Hunter, testarea genei I2S poate fi utilă în cazurile-limită sau în special pentru cuplurile fertile care solicită consiliere genetică sau testare prenatală, dar au fost descrise mai mult de 300 de mutaţii ale genei.

**II. Tratament**

Tratamentul pacienţilor cu sindrom Hunter se face cu idursulfase care este o formă purificată a enzimei lizozomale iduronat-2-sulfatază, obţinută dintr-o linie de celule umane, şi care este analog al enzimei produse pe cale naturală.

**III. Criterii de includere în tratament:**

- pacienţi de sex masculin, dar şi feminin cu diagnostic de certitudine de sindrom Hunter. Deşi toate ghidurile terapeutice recomandă utilizarea idursulfazei la copii cu vârste mai mari de 5 ani, studii clinice recente arată că se poate administra şi la copii cu vârste mai mici, rezultatele demonstrând un profil de siguranţă şi un raport beneficiu-risc similar cu al pacienţilor peste 5 ani.

**IV. Criterii de excludere din tratament**

Contraindicaţii absolute:

• hipersensibilitatea la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi, dacă hipersensibilitatea nu este controlată;

• istoric de reacţii anafilactice/anafilactoide.

Contraindicaţii relative - administrarea se face după stabilizare şi control:

• tulburări ale sistemului nervos - cefalee, ameţeală, tremor;

• tulburări cardiace - aritmie, tahicardie;

• tulburări cardiace - hiper- sau hipotensiune arterială;

• tulburări respiratorii - dispnee, brohospasm, hipoxie, afecţiuni respiratorii ale căilor aeriene inferioare;

• tulburări gastrointestinale - dureri abdominale severe, vărsături;

• tulburări cutanate - erupţii cutanate extinse, eritem cutanat extins.

**Atenţionări speciale**

La unii pacienţi au fost observate reacţii anafilactice care pot pune viaţa în pericol şi după câţiva ani de la iniţierea tratamentului. Reacţii anafilactice tardive au fost observate şi până la 24 de ore de la reacţia iniţială.

**V. Doze**

Idursulfaza se administrează în doze de 0,5 mg/kg la intervale de o săptămână, sub formă de perfuzie intravenoasă timp de 3 ore, durată care poate fi redusă treptat la 1 oră în cazul în care nu s-au observat reacţii adverse asociate perfuziei. Se poate avea în vedere administrarea la domiciliu a perfuziei cu elaprase în cazul pacienţilor care au fost trataţi timp de mai multe luni în spital şi care au o bună toleranţă la perfuzie. Administrarea perfuziei la domiciliu trebuie să se facă sub supravegherea unui medic sau a unui cadru medical.

**VI. Monitorizarea tratamentului**

La pacienţii sub tratament cu idursulfază standardul de monitorizare îl reprezintă nivelul glicozaminoglicanilor urinari care arată răspunsul terapeutic.

Monitorizarea clinică se efectuează în mod regulat de către medic conform tabelului de mai jos:

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

| | Evaluare | Recomandare|

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

| Istoric medical | Evaluare clinică şi evaluarea dezvoltării | Bianual |

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

| Examinare fizică | Evaluare clinică, măsurarea greutăţii, | Bianual |

| | înălţimii, tensiunii arteriale, | |

| | circumferinţa craniului | |

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

| Neurologic | Evaluare cognitivă | Anual |

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

| Cardiovascular | Ecocardiogramă, EKG | Anual |

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

| Musculoscheletal | Evaluarea osteoarticulară | Anual |

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

**VII. Criterii de întrerupere temporară sau totală a tratamentului**

• formă severă sau avansată la care nu se observă nicio eficacitate terapeutică;

• după 6 - 12 luni de administrare fără documentarea vreunui beneficiu terapeutic evident;

• exacerbarea tulburărilor comportamentale ca urmare a administrării idursulfazei;

• declin neurologic progresiv;

• reacţii adverse grave legate de administrarea idursulfazei;

• comorbidităţi ameninţătoare de viaţă;

• sarcină;

• alăptare.

**VIII. Prescriptori:**

Iniţierea, continuarea şi monitorizarea tratamentului se vor face de către medicii din specialităţile: pediatrie, gastroenterologie, hematologie.

NOTĂ:

Monitorizarea copiilor şi adulţilor cu sindrom Hunter se face semestrial de medicul curant al pacientului şi cel puţin o dată pe an în Centrul Regional de Genetică Medicală din Cluj pentru copii şi în Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă - Clinica Medicală II - din Cluj, pentru adulţi."

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