



MONITORUL OFICIAL

AL

ROMÂNIEI

Anul 190 (XXXIV) — Nr. 242 bis

PARTEA I
LEGI, DECRETE, HOTĂRĂRI ȘI ALTE ACTE

Vineri, 11 martie 2022

SUMAR

Pagina

Anexa la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 702/133/2022 privind modificarea și completarea anexei nr. 1 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora 3-137

ACTE ALE ORGANELOR DE SPECIALITATE ALE ADMINISTRAȚIEI PUBLICE CENTRALE

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
Nr. 702 din 7 martie 2022

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE
Nr. 133 din 8 martie 2022

ORDIN

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

Văzând Referatul de aprobare nr. AR 3.758 din 7.03.2022 al Direcției generale asistență medicală, medicină de urgență și programe de sănătate publică din cadrul Ministerului Sănătății și nr. 695 din 8.03.2022 al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate,

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

ținând cont de prevederile art. 4 din Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, republicată, cu modificările și completările ulterioare,

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

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

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

Art. I. — Anexa nr. 1 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul

programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 474 și 474 bis din 6 mai 2021, cu modificările și completările ulterioare, se modifică și se completează conform anexei care face parte integrantă din prezentul ordin.

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

p. Ministrul sănătății,
Tiberius-Marius Brădățan,
secretar de stat

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

*) Ordinul nr. 702/133/2022 a fost publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 242 din 11 martie 2022 și este reprodus și în acest număr bis.

ANEXĂ**MODIFICĂRI ȘI COMPLETĂRI**

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

1. La anexa nr. 1, în tabel, poziția 95 se modifică și va avea următorul cuprins:

NR.	Cod Protocol	DENUMIRE
95	H006E	SOMATROPINUM LA COPII, ÎN PERIOADA DE TRANZIȚIE ȘI LA ADULȚI CU DEFICIT AL HORMONULUI DE CREȘTERE

2. La anexa nr. 1, în tabel, după poziția 286 se introduc 12 noi poziții, pozițiile 287-298, cu următorul cuprins:

NR.	Cod Protocol	DENUMIRE
287	A16AX08	TEDUGLUTIDUM
288	B02AB02	INHIBITOR ALFA 1 PROTEINAZA UMANA
289	L01EK03	TIVOZANIBUM
290	L01XC37	POLATUZUMAB VEDOTIN
291	L01XE31	NINTEDANIBUM (OFEV)
292	L01XE54	GILTERITINIB
293	L04AA25-SHUa	ECULIZUMABUM
294	L04AA25-HPN	ECULIZUMABUM
295	M03BX04	TOLPERISONUM
296	N04BC07	APOMORFINUM
297	N07XX06	TETRABENAZINUM
298	R07AX30	LUMACAFTORUM+IVACAFTORUM

- 3. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 22 cod (A04AA55): DCI COMBINAȚII (NETUPITANTUM + PALONOSETRONUM) se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 22 cod (A04AA55): DCI COMBINAȚII (NETUPITANTUM + PALONOSETRONUM)

I. Indicație terapeutică:

- prevenirea senzației de greață și a vărsăturilor acute și tardive induse de chimioterapia antineoplazică cu efect emetogen accentuat ce conține cisplatină

II. Stadializarea afecțiunii: EMESIS-UL

- Anticipator (înainte de instituirea chimioterapiei)
- Acut (apărut în primele 24 h postchimioterapie)
- Cu debut tardiv (apărut între 24 h și 120 h postchimioterapie)

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

- vârstă: peste 18 ani
- tratamentul poate fi administrat oricărui pacient care se află în regim terapeutic cu antineoplazice/chimioterapice înalt emetogene

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

Doza: Trebuie să se administreze o capsulă de 300 mg/0,5 mg cu aproximativ o oră înainte de începerea fiecărui ciclu de chimioterapie.

Doza recomandată de dexametazonă administrată oral trebuie redusă cu aproximativ 50% atunci când se utilizează concomitent cu capsulele de netupitant/palonosetron

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

- parametrii clinici:
 - răspuns complet (fără emeză și fără medicație de urgență)
 - control complet (răspuns complet și nu mai mult de greață ușoară)
 - fără greață (conform Scala Likert)
- parametrii paraclinici: În timpul tratamentului cu palonosetron/netupitant nu s-au înregistrat modificări ale testelor de laborator, semnelor vitale și EKG
- periodicitate: respectă periodicitatea chimioterapiei instituite

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacții adverse severe - nu este cazul
- Comorbidități - nu este cazul
- Non-responder: nu există criterii de excludere/renunțare la medicație antiemetică la pacienții care prezintă emeză refractară la tratament și necesită medicație de urgență

VII. Reluare tratament (condiții) - NA

VIII. Prescriptori: Medici din specialitățile oncologie medicală și oncologie hematologică.”

4. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 95 cod (H006E): DCI SOMATROPINUM LA COPII ȘI ÎN PERIOADA DE TRANZIȚIE se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 95 cod (H006E): DCI SOMATROPINUM LA COPII, ÎN PERIOADA DE TRANZIȚIE ȘI LA ADULȚI CU DEFICIT AL HORMONULUI DE CREȘTERE

Tratamentul cu hormon de creștere este disponibil de peste cincizeci de ani, la ora actuală fiind un produs biosintetic, GH uman recombinant (rhGH), cu administrare zilnică. Asigurarea securității terapeutice rămâne o preocupare majoră a acestei terapii, de aceea NU se recomandă administrarea acestui preparat în afara indicațiilor din acest protocol.

A. COPII

SCOPUL TRATAMENTULUI CU rhGH LA COPII

Promovarea pe termen scurt și lung a unei creșteri liniare compensatorii la anumite categorii de copii hipostaturali - deficit de hormon de creștere (GH), sindrom Turner, mutații SHOX, copii născuți mici pentru vârsta gestațională (SGA nerecuperat), copii cu boli renale cronice.

Atingerea potențialului genetic și familial propriu fiecărui individ, atingerea înălțimii finale a populației de referință, dacă este posibil - pentru categoriile sus-menționate.

Substituția GH după închiderea cartilajelor de creștere la copii cu deficit reconfirmat de GH - perioada de tranziție.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU HORMON DE CREȘTERE

I. 1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu rhGH

I. 1.1. Terapia cu rhGH (somatropinum) este indicată la **copiii cu deficiență demonstrabilă de hormon de creștere (GH)**, prin integrarea criteriilor auxologice cu investigații biochimice, hormonale și auxologice.

Următoarele criterii trebuie îndeplinite cumulativ*):

- Criteriul auxologic
- Talie $\leq -2,5$ DS față de media pentru vârstă sau sex
sau
Talie între -2 și -2,5 DS și accentuarea deficitului statural cu 0,5 DS/an sau cu 0,7 DS/2 ani sau cu 1 DS/interval nedefinit
sau
Talie între -2 și -2,5 DS și talie mai mică cu **1,6 DS** sub talia țintă genetic
- Vârsta osoasă trebuie să fie peste 2 ani întârziere față de vârsta cronologică

- Copilul (în general peste 3 ani) trebuie să aibă 2 teste DIFERITE negative ale secreției GH (**anexa 1**) sau 1 test negativ și o valoare a IGF-1 în ser mai mică decât limita de jos a normalului pentru vârstă. În cursul testelor sunt necesare minim 4 probe de GH.
- Primingul este **obligatoriu** la fete ≥ 13 ani și la băieți ≥ 14 ani dacă nu sunt prezente semnele clinice/hormonale de debut pubertar

Se recomandă efectuarea priming-ului la fete cu vârsta cronologică ≥ 10 ani și băieți ≥ 11 ani dacă nu sunt prezente semnele clinice/hormonale de debut pubertar atunci când talia finală predictată este cu mai puțin de 2 DS sub media populației de referință (în limite normale).

*) EXCEPȚII/SITUAȚII PARTICULARE:

Copiii cu deficit GH dobândit post iradiere sau postoperator fără creștere recuperatorie sau care se încadrează la punctul 1.1.

- la această categorie de pacienți terapia cu somatropinum se va iniția după minim 1 an de la momentul stabilirii statusului de vindecare/remisie/staționar (în funcție de diagnosticul etiologic și de tipul terapiei aplicate) și obligatoriu cu avizul scris al oncologului și/sau neurochirurgului.

Pacienții cu deficit de GH dobândit postoperator și/sau postiradiere nu necesită documentarea prin testarea dinamică a deficitului de GH dacă valoarea IGF1 este sub limita inferioară a normalului pentru vârstă și sex sau dacă asociază minim un alt deficit hipofizar.

Nou-născuții**), sugarii și copiii mici (1 - 3 ani) cu suspiciune înaltă de deficit congenital de GH (hipoglicemii persistente și/sau recurente la care au fost excluse toate celelalte cauze pediatrice de hipoglicemii), care au imagistică cerebrală sugestivă (neurohipofiză ectopică + hipoplazie hipofizară + anomalii de tijă) și/sau coexistența a cel puțin încă unui deficit de hormoni hipofizari) - pot beneficia de terapia cu Somatropinum fără testarea în dinamică a secreției.

**) La nou născut cu vârsta < 7 zile este nevoie și de o valoare GH < 5 ng/ml.

Nanismul idiopatic este considerat o tulburare a axului GH - IGF1 și are aceeași indicație de principiu dacă îndeplinește concomitent **toate** următoarele condiții:

- au statură mai mică sau egală -3 DS față de talia medie normală pentru vârstă și sex;
- statură mai mică de 2 DS față de talia medie parentală exprimată în DS;
- au VO normală sau întârziată față de vârsta cronologică;
- au IGF 1 normal sau mai mic pentru vârstă;
- fără istoric de boli cronice, cu status nutrițional normal (IMC ≥ -2 DS pentru vârstă și sex conform criteriilor OMS) la care au fost excluse alte cauze de faliment al creșterii

Această indicație se codifică 251.

I.1.2. Terapia cu rhGH (somatropin) este recomandată **fetelor cu sindrom Turner și copiilor de ambele sexe cu deficitul genei SHOX (deleție completă sau mutații).**

Următoarele CRITERII TREBUIE ÎNDEPLINITE CUMULATIV:

- Confirmarea citogenetică sau moleculară este obligatorie;
- Se recomandă inițierea tratamentului la vârstă cât mai mică (dar nu înainte de 3 ani de vârstă), de îndată ce există dovada falimentului creșterii (talie sub -1,8 DS față de media

populației normale) și părinții/apartinătorii sunt informați în legătură cu riscurile și beneficiile acestei terapii;

- Se recomandă introducerea la o vârstă adecvată (11 - 12 ani) a terapiei cu hormoni sexuali pentru sindromul Turner; deleția unuia dintre cromozomii X distal de Xq24 nu este considerat sindrom Turner fiind catalogat ca și insuficiență ovariană primară;
- La fetele cu sindrom Turner, în cazul prezenței cromozomului Y în întregime sau fragmente (evidențiate prin FISH, cariotip) se recomandă gonadectomia profilactică înainte de începerea tratamentului. Prezența la examenul clinic a unor semne de masculinizare/virilizare impune precauție și consultarea unui centru de genetică moleculară pentru testarea moleculară a fragmentelor de cromozom Y criptic.

Această indicație se codifică 865.

I.1.3. Terapia cu rhGH (somatropin) este recomandabilă la copiii cu **boală renală cronică (filtrat glomerular sub 75/ml/min/1.73 mp sup corp)** cu condiția să îndeplinească toate condițiile de mai jos:

- talie ≤ -2 DS;
- criteriile de viteză descrise la 1.1;
- status nutrițional optim;
- anomaliile metabolice minimizate;
- terapia steroidă redusă la minim.

În timpul terapiei este obligatoriu:

- Asigurarea unui aport caloric adecvat și a unui aport proteic optim;
- Corectarea anemiei;
- Corectarea acidozei (bicarbonat seric > 22 mEq/l);
- Tratarea osteodistrofiei renale (Nivelul fosforului seric nu mai mare de 1,5 ori față de limita superioară pentru vârstă, PTH < 800 pg/ml pentru IRC std 5 și PTH < 400 pg/ml pentru IRC std 2 - 4);
- Administrare de derivați de vitamina D.

Această indicație se codifică 251.

I.1.4. Terapia cu rhGH (somatropin) la **copiii mici pentru vârsta gestațională (SGA, MVG)** este indicată și este parte a acestui ghid. Terapia se administrează la copiii care îndeplinesc toate următoarele criterii:

- Au greutatea la naștere sub 2 DS sau/și lungimea sub 2 DS raportat la valorile normale corespunzătoare vârstei gestaționale (**anexa 2**);
- Au la 4 ani o statură $\leq -2,5$ DS;
- Au vârsta osoasă normală/mai mică decât vârsta cronologică;
- Au IGF-1 mai mic sau normal pentru vârstă.

Sindromul Russell Silver (SRS) este considerat o formă de nanism SGA și are aceeași indicație de principiu.

Diagnosticul necesită confirmarea medicului specialist genetician (prin diagnostic molecular sau clinic conform criteriilor Netchine-Harbison - **anexa 3** - după efectuarea diagnosticului diferențial).

Considerații de terapie:

- Boala necesită îngrijire multidisciplinară (comisie alcătuită din medic genetician, pediatru, endocrinolog, neuropsihiatru infantil);
- Vârsta recomandată de începere a tratamentului este de 4 ani;
- Copiii cu SRS cu vârstă mai mică de 4 ani pot fi avuți în vedere pentru terapia cu Somatropinum în cazuri selectate și cu avizul comisiei multidisciplinare (alcătuite din medic genetician, pediatru, endocrinolog, neuropsihiatru infantil);
- Se recomandă temporizarea inițierii terapiei până la corectarea deficitului caloric.

Această indicație se codifică 261.**Considerații tehnice**

Standardele antropometrice recomandate pentru înălțime sunt curbele sintetice pentru România - **anexa 4** (Pascanu I, Pop R, Barbu CG, Dumitrescu CP, Gherlan I, Marginean O, Preda C, Procopiuc C, Vulpoi C, Hermanussen M. Development of Synthetic Growth Charts for Romanian Population. Acta Endocrinologica (Buc), 2016, 12 (3): 309-318)

Standardele antropometrice pentru definirea nou-născutului cu greutate mică la naștere sunt cele publicate de OMS în urma studiului INTERGROWTH-21st - **anexa 2** (Villar et al. Lancet 2014;384:857-68)

Aprecierea vârstei osoase corespunde atlasului Greulich & Pyle, 1959

Dozarea GH trebuie realizată cu ajutorul unor metode imunologice care identifică izoforma de 22 kDa, folosind standardul internațional acceptat (IRP IS 98/574)

Valoarea limită (cutoff) pentru GH în cursul testelor este de 7 ng/ml inclus

Testele recomandate pentru diagnosticul deficitului de GH sunt cuprinse în **anexa 1**

Diagnosticul și tratamentul hipotiroidismului central sau periferic (inclusiv subclinic) înainte de testele dinamice este obligatoriu.

DS talie medie parentală = [(DS talie mamă + DS talie tată)/2] x 0,72

Primingul se va realiza:

- la fete cu Oestrogel ½ regleta/zi (adică 0,75 mg/zi estradiol) 4 zile, cu test efectuat a 5-a zi
- la băieți cu testim/androgel ½ doza (25 mg/zi) 4 zile cu test efectuat a 5-a zi sau Testosterone propionat 50 mg - testare după 7 zile
- atât la fete cât și la băieți β-estradiol 2 mg (1 mg/kg corp sub 20 kg) pentru 2 zile apoi testare.

I.2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu rhGH

(* evaluări nu mai vechi de 3 luni, ** evaluări nu mai vechi de 6 luni):

- criterii antropometrice*
- radiografie pumn mână nondominantă pentru vârsta osoasă**;
- dozare IGF-1*;
- dozare GH după minim 2 teste de stimulare (testele din anexa 4)**.

- biochimie generală: hemogramă, glicemie, transaminaze, uree, creatinină*
- dozări hormonale: explorarea funcției tiroidiene*; atunci când contextul clinic o impune evaluarea funcției suprarenale sau gonadice*.
- imagistică computer-tomografică sau RMN a regiunii hipotalamo-hipofizare, epifizare, cerebrale** (la pacienții de la punctul 1.1).
- în funcție de categoria de pacienți eligibili se mai recomandă: teste genetice, cariotip, filtrat glomerular*, excludere documentată a altor cauze de hipostatură - talie părinți, screening pentru boala celiacă sau alte enteropatii, parazitoze, deficit proteo-energetic, boli organice: cardiace, renale, hepatice).

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL DE TRATAMENT CU SOMATROPINUM LA COPIII CU DEFICIENȚĂ STATURALĂ

Deficiența staturală produce invaliditate permanentă dacă nu este tratată. În această situație "prioritizarea" este inacceptabilă din punct de vedere etic, după normele europene.

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ CU rhGH A COPIILOR CU DEFICIENȚĂ STATURALĂ

Terapia cu rhGH (somatropin) trebuie inițiată și monitorizată, în toate circumstanțele, de către un endocrinolog cu expertiză în terapia cu GH la copii. Se administrează somatropină biosintetică în injecții subcutanate zilnice în dozele recomandate pentru fiecare tip de afecțiune - între 25 - 60 mcg/kg corp/zi până la terminarea creșterii (a se vedea mai jos paragraful IV.3. "situații de oprire definitivă a tratamentului") sau apariția efectelor adverse serioase (vezi prospectele). Administrarea preparatelor de somatropină biosimilare se face după scheme asemănătoare. **Se va folosi doza minimă eficientă și dozele se vor manipula în funcție de încadrarea diagnostică și de răspunsul la terapie.**

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA COPIILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU rhGH (SOMATROPINUM)

IV.1. Inițierea și monitorizarea pacienților se face de către un medic endocrinolog cu expertiză în terapia cu GH la copil dintr-o clinică de endocrinologie sau cu compartiment de endocrinologie (București, Cluj, Tg. Mureș, Iași, Timișoara, Constanța, Craiova, Sibiu) numit evaluator.

Se apreciază la interval de 6 luni următorii parametri:

- auxologici
- de laborator (hemogramă, biochimie, IGF1, funcție tiroidiană și dacă este cazul adrenală, gonadică, evaluarea metabolismului glucidic)
- clinic (efecte adverse)
- aderența la tratament

Vârsta osoasă se va monitoriza la 6 - 24 luni în mod individualizat.

IV.2. Criterii de apreciere a eficienței terapiei:

În cursul primului an de tratament:

- în nanismul prin deficit GH un câștig DS talie de cel puțin 0,5
- în nanismele GH suficiente un câștig în DS talie de cel puțin 0,3

În cursul următorilor ani de tratament:

- reducerea progresivă a deficitului statural (DS) cu excepția cazurilor în care înălțimea a ajuns deja pe canalul genetic de creștere.

Rezultatul reevaluării poate fi:

- Ajustarea dozei zilnice
- Oprirea temporară (minim 6 luni) sau definitivă a tratamentului.

IV.3. Situații de oprire definitivă a tratamentului pentru promovarea creșterii:

- Vârsta osoasă 14 ani la fete și 15,5 ani la băieți **sau**
- Viteza de creștere sub 2,5 cm pe an **sau**
- Atingerea taliei dorite **sau**
- Refuzul părinților, al susținătorilor legali sau al copilului peste 12 ani
- Neîndeplinirea criteriului de eficiență terapeutică specific de la punctul IV.2.

V. Prescriptori: medici endocrinologi și/sau medici nefrologi (pentru I. 1.3 - boala cronică de rinichi). Aceștia vor asigura supravegherea evoluției clinice a pacientului (inclusiv reacții adverse), vor efectua ajustarea dozei la modificările de greutate, vor monitoriza corectitudinea administrării și complianța între evaluări.

B. PACIENT CU DEFICIT DE GH AFLAT ÎN PERIOADA DE TRANZIȚIE (COPIILĂRIE-ADULT):

Perioada de tranziție la pacienții cu deficit de hormon de creștere (DGH) cu debut în copilărie- este definită ca o etapă de dezvoltare care începe la mijlocul adolescenței până la 6-7 ani după atingerea înălțimii adulte.

Chiar dacă o viteză de creștere sub 2 cm pe an la un adolescent indică faptul că creșterea statură se încheie, o creștere somatică dependentă de hormonul de creștere (GH) va continua în următorii ani; hormonul de creștere are efecte asupra metabolismului osos și lipidic, compoziției corpului și calității vieții (QoL), și după atingerea înălțimii adulte;

Diagnosticul de DGH persistent este important, deoarece pacienții necesită continuarea tratamentului cu hormon de creștere uman recombinant (rhGH) pentru a obține mineralizarea completă a scheletului și pentru a preveni potențialele modificări ale compoziției corporale și ale metabolismului lipidic găsite la adulții cu DGH.

După oprirea tratamentului cu rhGH în scopul promovării creșterii (atingerea vârstei osoase/vitezei de creștere conform pct. IV.3 de la lit. A) pacientul va fi reevaluat în vederea stabilirii statusului de persistența a deficitului GH și oportunității inițierii tratamentului cu somatropinum în doză substitutivă.

Reevaluarea în acest scop se va face la interval de 1- 2 luni după întreruperea terapiei de promovare a creșterii cu Somatropinum –de catre medicul care a initiat si monitorizat terapia in scopul promovarii cresterii.

Retestarea nu este necesară la:

- pacienții în tranziție cu deficite hormonale hipofizare multiple (≥ 3) indiferent de cauză și niveluri scăzute de IGF-1 seric ($< -2,0$ SDS);
- la pacienții cu defecte genetice dovedite care afectează axele hipotalamo-hipofizare;
- la pacienții cu defecte structurale ale regiunii hipotalamo-hipofizare cu excepția neurohipofizei ectopice

La acești pacienți terapia cu rhGH poate fi continuată în scop substitutiv.

Pacienți care se vor reevalua printr-un test de stimulare de GH în faza de tranziție:

- pacienți cu **DGH izolat idiopatic**, care au niveluri de IGF-1 seric normal- scăzute (între 0 și -2 SDS) sau scăzute (< -2 SDS) ;
- pacienți cu **DGH idiopatic** care asociază încă un deficit adenohipofizar;
- pacienți cu **DGH izolat** cu hipoplazie hipofizară sau neurohipofiza ectopică;
- istoric de iradiere craniană (la acești pacienți –se are în vedere retestarea și mai târziu în timpul perioadei de tranziție sau la vârsta adultă– dacă dovedesc status de suficiență GH la prima testare fiind cunoscut că riscul de dezvoltare a DGH persistent după radioterapie este cu atât mai crescut cu cât dozele de radiații sunt mai mari și cu cât durata de timp de la terapie este mai mare.

Atunci când sunt prezente și alte deficite hipofizare ele trebuie substituite adecvat înainte de retestare;

La pacienții cu **DGH izolat idiopatic - și IGF-1 seric ≥ 0 SDS**, -retestarea și terapia cu rhGH nu sunt necesare; cu toate acestea, este rezonabil să se continue urmărirea pe termen lung în cazul în care dezvoltă DGH întârziat.

Pot fi utilizate ca și teste de stimulare ale secreției GH :

- **Testul la insulină ITT** (folosind cut-off: GH = 5,0 ng/ml dar dacă testul este contraindicat sau nu este fezabil să fie efectuat se poate efectua
- **Testul la Arginina + GHRH*** (folosind cut-off în funcție de IMC): IMC < 25 kg/m²- GH < 11 ng/ml ;IMC 25-30 kg/m²-GH < 8 ng/ml; IMC > 30 kg/ m², GH < 4 ng/ml) sau
- **Testul la glucagon** (folosind un cut-off GH de 3 ng/ml) sau
- **Testul Macimorelină*** (folosind un cut-off GH = 2,8 ng/ml).

(* preparatele nu sunt înregistrate în România)

În momentul întreruperii rhGH și reevaluării statusului axei GH-IGF1, pacientul trebuie să aibă și o evaluare completă care să includă: compoziția corporală, densitatea minerală osoasă, profilul lipidic și glucidic . Dacă DGH este confirmat și este reinstituia terapia rhGH în scop substitutiv - aceste examene trebuie efectuate periodic, așa cum este prezentat în secțiunea C.

La reluarea terapiei cu rhGH la pacienții în tranziție, poate fi luată în considerare doza rhGH la 50% din doza utilizată în copilărie.

Ulterior se poate trece la doza pentru persoanele de sub 30 ani respectiv 0,4-0,5 mg/zi. Nivelurile serice de IGF-1 trebuie monitorizate pentru a evita depășirea limitei superioare a intervalului normal (IGF-1 > 2 SDS). Doza trebuie modificată în funcție de răspunsul clinic, nivelurile serice de IGF-1, efectele secundare și considerentele individuale ale pacientului .Pacientii vor fi monitorizați ca tineri adulți conform secțiunii C.

C. ADULTI CU DEFICIT AL HORMONULUI DE CREȘTERE

Introducere

Deficitul de hormon de creștere la adult (DGHA) este o entitate clinică bine conturată, important de diagnosticat datorita consecințelor sale. Astfel DGHA se poate asocia cu reducerea calității vieții, în special prin reducerea forței musculare și a capacității de efort, alterarea compoziției corporale (reducerea masei musculare și creșterea țesutului adipos), osteopenie/osteoporoza. Inșă DGHA este de asemenea asociat cu insulinoză și alterarea factorilor de risc cardiovascular. Pe termen lung, este cunoscut faptul că pacienții cu hipopituitarism și deficit de GH au o prevalență crescută a bolilor cardiovasculare (Toogood A 2004) și a diabetului zaharat (Abs R 1999). In prezent, există studii care au arătat ca tratamentul cu hormon de creștere ameliorează insulinoză, factorii de risc cardiovascular și calitatea vieții.

Pacienții cu hipopituitarism și DGHA care primesc doar tratament convențional, fără tratament cu hormon de creștere, au o mortalitate crescută (Rosen T 1990, Tomlinson JW 2001, Bates AS 1996). Svensson a arătat într-un studiu prospectiv ca tratamentul cu GH timp de 3 ani s-a asociat cu o reducere a mortalității la rate similare cu populația generală (Svensson J 2004).

La nivel internațional, există protocol de tratament al deficitului de GH la adulți, elaborat în aprilie 1997 de GH Research Society (GRS), care a convenit pentru organizarea unui workshop internațional, care a formulat Ghidurile de Consens pentru Diagnosticul și Tratamentul Adulților cu DGHA, ghiduri care au fost aprobate la nivel internațional de către autoritățile de sănătate și asociațiile profesionale.

Recomandările GRS au fost modificate după organizarea celui de-al doilea workshop, în 13-15 martie 2007, la Sydney Australia, unde au fost înglobate în ghiduri noutățile care au apărut în ultimii 10 ani (1).

Obiectivele terapiei stabilite în ghidul de consens(1)

I.1. Tratamentul cu GH la adulții cunoscuți cu DGH din copilărie și care au atins înălțimea finală

- Scopul tratamentului după oprirea creșterii liniare este acela de a dobândi dezvoltarea somatică completă incluzând acumularea de masă osoasă și masă musculară
- Terapia de substituție cu GH este bine să fie continuată la totii adulții tineri cu DGHA persistent după atingerea înălțimii finale
- Adolescenții cu DGH care refuză tratamentul trebuie să fie atent monitorizați. Evidența unor anomalii ale compoziției corporale trebuie să fie un indicator puternic pentru reînceperea tratamentului cu GH, după o nouă discuție cu pacientul.

I.2. Tratamentul cu GH la pacienții cu DGHA dobândit în viața adultă:

- îmbunătățire a compoziției corporale
- prezervării masei scheletale
- normalizarea factorilor de risc cardiovascular

- menținerea statusului IGF-1
- nivel optim de funcționare fizică și psihologică

I. CRITERII DE INCLUDERE IN TRATAMENTUL CU HORMON DE CRESTERE LA ADULT (DGHA)

I.1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu rhGH (care necesită testarea prealabilă pentru DGHA)

1. Adulții cu DGH cu debut în copilărie care nu au beneficiat de inițierea tratamentului substitutiv la începutul perioadei de tranziție;
2. Pacienții cu semne și simptome de boala hipotalamo hipofizară
3. Pacienții care au fost supuși radioterapiei craniene, terapiei chirurgicale sau antitumorale. La această categorie de pacienți terapia cu somatropinum se va iniția după minim 1 an de la momentul stabilirii statusului de vindecare/remisie/staționar (în funcție de diagnosticul etiologic și de tipul terapiei aplicate) și obligatoriu cu avizul scris al oncologului.
4. Pacienții care au suferit leziuni cerebrale traumatice (LCT) sau hemoragie subarahnoidiană la care testarea pentru DGHA trebuie luată în calcul nu mai devreme de 12 luni de la producerea traumatismului.

N.B. DGHA izolat, idiopatic care poate apărea de novo la adulți, mai ales odată cu înaintarea în vârstă, nu este recunoscut ca entitate cu indicație de terapie substitutivă cu rhGH.

I.2. Testele diagnostice pentru DGHA

1. IGF-1 +/- IGF BP3
2. Testul de toleranță la insulină (TTI)
3. Testul la glucagon
4. Testul la GHRH și arginină hidroclorid
5. Testul GHRH+growth hormone-releasing peptide (GHRP)
6. Testul la macimorelin

I.2.1 Ierarhizarea centrelor în care se poate efectua testarea:

Screening –ul DGHA prin măsurarea IGF1 bazal poate fi făcută de orice medic specialist endocrinolog.

Evaluarea completă pe baza protocolului prezent și completarea recomandărilor de tratament se va face doar în centrele universitare agreate, și anume în clinicile de endocrinologie din București, Cluj Napoca, Iași, Timișoara, Tg Mureș, Sibiu, Craiova și Constanța

I.2.2 Efectuarea testelor dinamice (Vezi anexa 5)

1. **TTI** – testul recomandat; evaluează integritatea axei hipotalamo-hipofizare și are avantajul stimulării ACTH.
2. **Glucagon** – alternativa potrivită pentru cazurile când TTI este contraindicat sau când GHRH sau GHRP nu sunt disponibile
3. **GHRH+arginină hidroclorid** – evaluează capacitatea secretorie maximală

4. **GHRH+growth hormone-releasing peptide (GHRP)** - evaluează capacitatea secretorie maximală
5. **Macimorelin** - agonist sintetic al receptorului GH-relinei, cu administrare orală. aprobat de EMA pentru testarea rezervei de GH la adulți,

Nota: 1. Pentru pacienții care au 3 sau mai mult de 3 deficiente ale hormonilor hipofizari deja în tratament de substituție și o concentrație serică a IGF-1 sub limita inferioară a normalului pentru vârsta și sex au probabilitate > de 97% de a avea DGHA, nu se efectuează testele de stimulare

Nota:2. Pacientii adulti tineri cu DGH cu debut în copilărie tratați cu rhGH pentru promovarea creșterii și ulterior cu terapie rhGH de substituție introdusă în perioada de tranziție timpurie-conform secțiunii B- vor continua tratamentul fara retestare

Nota:3.La celelalte categorii de pacienți, este suficient un singur test de stimulare pentru diagnosticul de DGHA.

I.2.3. Valorile prag la testele de stimulare (cutoff)

Pragul pentru diagnosticul DGHA variază în funcție de tipul testului ales

- Pentru TTI si testul cu glucagon, valoarea prag (cutoff) pentru GH este < de 3 μg/l
- Pentru GHRH+arginina hidroclorid:
 - IMC <25 kg/m², GH<11 μg/l
 - IMC 25-30 kg/m², GH<8 μg/l
 - IMC >30 kg/ m², GH<4 μg/l
- Pentru Macimorelin valoarea prag (cutoff) pentru GH este < 2,8 μg/l (ng/dl)
- Testele de stimulare trebuie efectuate doar în unitățile specializate de boli endocrine, unde astfel de teste sunt realizate frecvent.
- Dozarea GH trebuie realizată cu ajutorul unor metode imunologice care identifică izoforma de 22 kDa, folosind standardul internațional acceptat (IRP IS 98/574)
- Standardul internațional aprobat de OMS pentru IGF-1 este 02/254 (ref 10).

I.2.4. Limitările testelor de stimulare:

- Variabilitatea interindividuală în ceea ce privește răspunsul la teste
- TTI este contraindicat la pacienții cu cardiopatie ischemică, comițialitate
- Testele combinate explorează atât hipotalamusul cât și glanda pituitară, astfel încât DGHA determinată de o afecțiune hipotalamică să nu fie omisă
- TTI a demonstrat cea mai mare sensibilitate si specificitate în primii 5 ani dupa iradiere, fapt demonstrat de studiile cu pacienți tratați prin iradiere craniană
- TTI este necesar să fie efectuat și în cazul pacienților care au primit iradiere craniană, și la care nivelul GH după efectuarea testului GHRH + arginina este normal
- La pacientii cu iradiere craniana si la cei cu leziuni inflamatorii și infiltrative, DGHA poate apărea la câțiva ani după prima iradiere
- Arginina hidroclorid, Clonidina, L-DOPA nu sunt teste utilizate pentru adulți

I.3. Markerii biochimici pentru acțiunea GH

- IGF-1 - valoare de screening bună pentru pacienții tineri < 40 de ani și BMI <25kg/m² cu evidență de hipopituitarism
- Un IGF-1 normal nu exclude un DGHA la orice vârstă

Nivelurile de IGF-1 sunt dependente de mulți factori:

- La pacienții obezi, secreția de GH este suprimată, dar nivelul de IGF-1 este normal
 - La pacienții subnutriți, IGF-1 este scăzut
- Nu există nici o altă alternativă superioară IGF-1, pentru a aprecia acțiunea GH

II. Tratamentul pacienților adulți cu DGHA

Scopul tratamentului de substituție cu GH este acela de a corecta anomaliile metabolice, funcționale sau psihologice asociate DGHA. Toți pacienții care au documentat DGHA sever sunt eligibili pentru terapia de substituție cu GH.

II.1. Ghidurile pentru stabilirea dozei optime

- Secreția de GH este mai mare la pacienții tineri față de cei în vârstă și la femei comparativ cu bărbații
- Doza inițială recomandată este menționată în secțiunea IV la schema de tratament a adulților cu deficit de GH
- Stabilirea dozei în funcție de greutatea corporală nu este recomandată din cauza existenței unei mari variații interindividuale în absorbție, în sensibilitatea la GH, și în lipsa unei dovezi clare că administrarea unei doze de substituție mai mari este necesară pentru pacienții cu greutate corporală mai mare. Este recomandat ca GH să fie administrat seara la culcare pentru a mima secreția de GH din timpul nopții.
- Creșterea dozelor trebuie să fie graduală, individualizată și condusă în funcție de răspunsul clinic și biochimic apreciat prin dozarea IGF1 plasmatic la fiecare 6 săptămâni, după orice modificare de doză
- Dozele recomandate pentru adolescenți în perioada de tranziție sunt intermediare între dozele necesare pentru perioada de creștere și cele necesare pentru adulți

II.2. Interacțiunile hormonale

Terapia cu hormoni sexuali

- Terapia de substituție cu steroizi sexuali trebuie să fie optimizată înainte de testarea GH sau inițierea terapiei de substituție cu GH
- Studiul interacțiunilor între terapia de substituție cu steroizi sexuali și acțiunea GH a demonstrat că estrogenii administrați pe cale orală diminuează acțiunea GH, conducând la necesitatea administrării unor doze mai mari de GH

- Este preferabil ca terapia de substituție cu estrogeni la pacientele cu hipopituitarism să fie administrată pe cale transdermică datorită interacțiunilor cu GH și necesitatea creșterii dozelor de GH
- Terapia de substituție cu hormoni sexuali după perioada normală de menopauză trebuie să fie bazată pe recomandările normale pentru populația generală
- Orice modificare în regimul terapeutic estrogenic necesită o reevaluare a dozajului de GH
- Spre deosebire de terapia estrogenică, aceste considerente nu se aplică terapiei de substituție androgenice

Terapia de substituție glucocorticoidă

- GH și IGF-1 influențează metabolismul glucocorticoizilor prin reglarea activității 11 β hidroxisteroid dehidrogenazei, tip 1 (11 β -HSD1), enzimă care convertește cortizonul inactiv în cortizol. Inițierea terapiei de substituție cu GH poate demasca o insuficiență adrenală secundară la unii pacienți prin reducerea activității 11 β -HSD1
- La pacienții cu insuficiență adrenală centrală, inițierea terapiei cu GH poate necesita creșterea dozei de hidro cortizon
- Este necesară monitorizarea atentă a pacienților, în ceea ce privește greutatea, apetitul, sau dispoziția pentru evaluarea necesarului de glucocorticoizi și eventuala modificare a dozelor de glucocorticoizi

Terapia de substituție tiroidiană

- Măsurarea TSH nu este de ajutor la pacienții cu hipopituitarism
- GH crește conversia periferică a tiroxinei în triiodotironină
- GH poate releva un hipotiroidism central preexistent, care este recunoscut printr-o scădere a nivelului seric FT4 sub limita normală
- La pacienții cu terapie de substituție tiroxinică, terapia cu GH poate necesita ajustarea dozelor de hormoni tiroidieni

II.3. Monitorizarea eficienței

- **Examinarea clinică** atentă, precum monitorizarea greutății, înălțimii și indexului de masă corporală sunt necesare înainte de începerea terapiei
- Pentru monitorizarea răspunsului la terapia GH poate fi folosit ca parametru obiectiv **compoziția corporală** Compoziția corporală poate fi măsurată prin antropometrie simplă (ca de exemplu: circumferința taliei, pliuri cutanate) sau prin bioimpedanța sau DXA. Recomandările internaționale acceptate privind circumferința taliei sunt cele definite de Federația Internațională a Diabetului și când vor fi disponibile, ghidurile naționale. Compoziția corporală trebuie să fie evaluată cel puțin o dată pe an. Beneficiul așteptat este de reducere a masei grase și îmbunătățirea procentului de masă slabă.
- **DXA** este folosită ca metodă sigură pentru evaluarea **densității osoase (DMO)**, un parametru important al terapiei de substituție cu GH. În primul an de tratament, densitatea osoasă minerală poate scădea din cauza remodelării osoase. DXA este recomandată să fie efectuată la fiecare 2 ani. Dacă DMO măsurată prin DXA la inițierea tratamentului este redusă, la doi ani se va evalua necesitatea introducerii altor modalități terapeutice pentru afectarea osoasă.

- **IGF-1 seric** este un indicator al acțiunii hepatice GH și este cel mai util marker seric pentru titrarea dozei de GH. În cazul ajustării dozei, evaluarea trebuie să fie efectuată nu mai devreme de 6 săptămâni după schimbarea dozei. Valorile IGF-1 trebuie să fie menținute sub limita superioară a normalului (pentru vârsta și sexul pacientului), inclusiv pentru acei pacienți care au DGHA dovedit și care prezintă valori ale IGF-1 normale. După stabilirea dozei optime de tratament cu rhGH, monitorizarea eficienței și complianței la tratament se face prin evaluarea IGF1 seric la 6 luni.
- Pacienții cu hipopituitarism au un risc crescut de **boala cardiovasculară**. Nu există date care să ateste efectele terapiei GH asupra evenimentelor cardiace. O meta-analiză de studii clinice controlate placebo a indicat o îmbunătățire a unor markeri ca presiunea diastolică, masa totală de țesut adipos, LDL (low density lipoprotein), sau colesterol care a apărut odată cu terapia de substituție cu GH. Pe lângă măsurarea circumferinței taliei, acești markeri ai riscului cardiovascular trebuie monitorizați în fiecare an la toți pacienții. Obiectivele tratamentului cardiovascular pentru pacienții adulți cu DGHA trebuie să fie asemănător cu cel adresat populației generale. Glicemia a jeun trebuie să fie monitorizată anual din cauza creșterii prevalenței obezității la acești pacienți.
- Calitatea vieții (QoL) la pacienții adulți cu DGHA este deteriorată: nivelele de energie, satisfacerea partenerului, zilele de boală. Chestionare specifice relaționate la afecțiune QoL trebuie să fie validate pentru fiecare țară.

II.4. Siguranța terapiei cu rhGH

Rezistența la insulina

- Tratamentul cu GH este recunoscut ca o terapie sigură dacă standardele de tratament sunt urmate corect
- Terapia cu GH nu este asociată cu o creștere a incidenței diabetului zaharat de tip 1 sau 2. Poate crește rezistența la insulină și poate determina o înrăutățire a toleranței la glucoză. Indivizii predispuși către diabetul zaharat de tip 2, cum ar fi cei cu istoric familial pozitiv, obezi sau varstnici necesită o monitorizare atentă. Dacă diabetul zaharat de tip 2 este diagnosticat, trebuie să fie tratat similar cu oricare alt pacient cu această afecțiune, iar terapia de substituție cu GH continuată.

Recurența tumorilor pituitare/hipotalamice

- Nu există nicio dovadă că recurența tumorilor hipotalamice sau pituitare este influențată de terapia de substituție cu GH
- Înainte ca terapia de substituție cu GH să fie inițiată, trebuie să fie efectuată imagistica pituitară.
- Pacienții cu tumori reziduale trebuie să fie monitorizați regulat
- Terapia de substituție cu GH nu impune intensificarea urmăririi pacienților cu tumori hipofizare față de monitorizarea lor uzuală.

Riscul de malignizare

- Nu există dovezi care să ateste că terapia de substituție cu GH la pacienții adulți crește riscul malignizării *de novo* sau recurenței
- Terapia cu GH la copiii supraviețuitori ai tratamentului împotriva cancerului crește ușor riscul relativ de a face o neoplazie secundară, dar la adulți nu sunt date comparabile

- Terapia cu GH trebuie oprită la oricare pacient cu neoplazie malignă activă până când aceasta este controlată
- Recomandările curente pentru prevenirea cancerului și depistării precoce în populația generală trebuie să fie implementate

III. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu rhGH

Evaluarea inițială:

- evaluarea clinică: circumferința taliei, înălțime, greutate, TA, IMC
- dozarea IGF-1
- GH bazal și prin teste dinamice
- profilul hormonal hipofizar
- glicemia a jeun, HbA1C
- profilul lipidic
- hemoleucograma
- RMN dacă există microadenoame pituitare sau tumora reziduală pituitară post-chirurgicală
- DXA
- +/- analiza compoziției corporale prin bioimpedanță sau DXA

Evaluări intermediare pentru stabilirea dozei optime de tratament:

- dozare IGF1 plasmatic la fiecare 6 săptămâni, pentru orice ajustare a dozei de rhGH.

Evaluări la intervale de 6 luni :

- evaluarea clinică: circumferința taliei, înălțime, greutate, TA, IMC
- evaluarea efectelor adverse
- criterii antropometrice (în perioada de tranziție)
- dozare IGF-1
- glicemia a jeun, HbA1C
- hemoleucograma

Evaluări anuale (suplimentar fata de evaluarea la 6 luni)

- profilul lipidic
- RMN dacă există microadenoame pituitare sau tumora reziduală pituitară post-chirurgicală
- Pacienții cu terapie de substituție tiroidiană, glucocorticoidă și gonadală necesită ajustări ale dozelor după începerea tratamentului de substituție cu GH
- analiza de masă corporală

Evaluări la 2 ani (suplimentar fata de evaluarea anuală):

- DXA

IV. SCHEMA TERAPEUTICĂ CU rhGH A ADULȚILOR CU DGH

Terapia cu rhGH (somatropin) trebuie inițiată și monitorizată, în toate circumstanțele, de către un endocrinolog cu expertiză în terapia cu GH la adulți.

Se administrează somatropină biosintetică în injecții subcutanate zilnice în dozele recomandate.

Tratamentul de inițiere:

- Vârsta < 30 ani: 0,4-0,5 mg/zi (vezi și secțiunea B)
- Vârsta 30-60 ani: 0,2-0,3 mg/zi
- Vârsta > 60 ani: 0,1-0,2 mg/zi

Se recomandă doze mici de GH (0,1-0,2 mg/zi) la toți pacienții cu diabet sau care sunt susceptibili de intoleranță la glucoză.

Intervalul de ajustare a dozelor:

La 2 luni, se pot crește dozele cu 0,1-0,2 mg/zi bazate pe răspunsul clinic, valorile IGF-1, efecte adverse, precum și pe considerentele individuale ca intoleranța la glucoză. Intervale mai mari de timp precum și creșteri mici ale dozelor sunt necesare la pacienții în vârstă.

Durata terapiei cu GH

- Dacă beneficiile sunt atinse, tratamentul trebuie continuat, dar dacă nu apar beneficii obiective după cel puțin 2 ani de tratament, terapia cu GH trebuie întreruptă.
- Dacă pacienții doresc întreruperea terapiei cu GH, după o perioadă de 6 luni de pauză, reluarea terapiei trebuie luată în considerare.

Terapia cu GH necesită o judecată clinică serioasă și o atentă sinteză a multor variabile care trebuie să fie integrate cu expertiza specialiștilor endocrinologi cu experiență.

Înainte ca terapia cu GH să fie începută, clinicienii trebuie să ia în considerație monitorizarea semnelor clinice de DGHA, dozele optime pentru celelalte terapii de substituție cu alți hormoni care pot influența dozajul GH.

Răspunsul la terapia GH este determinat de multe variabile ca vârsta, sex, adipozitate, sau medicația concomitentă. Există o variabilitate mare individuală în ceea ce privește răspunsul la GH.

V. Prescriptori: medici endocrinologi, după inițiere în centrele de referință. Aceștia vor asigura supravegherea evoluției clinice a pacientului (inclusiv reacții adverse), vor efectua ajustarea dozei, vor monitoriza corectitudinea administrării și complianța între evaluări. Evaluarea anuală sub tratament se va face în centrele de referință sus menționate.

Anexa Nr. 1

Teste de stimulare a secreției de GH (se vor efectua două teste diferite, în zile diferite, în condițiile disponibilității preparatului și a absenței contraindicațiilor)

Test	Doza	Metoda	Orar recoltare (min)	Observații
Arginină hidrocloridă 5%	11 ml/kgc (0,5 g/Kgc)	Administrare în perfuzie (soluție salină 10%, 30 g în 300 ml), în 30 min	0-30-60-90	Atenție la administrare la copii cu probleme hepatice, renale Prelungirea infuziei poate duce la iritație locală, flushing, grețuri, vărsături
Arginină - GHRH*)	- Arginină 0,5 g/KgC în piv de 30 min - GHRH	Administrare în perfuzie (soluție salină 10%, 30 g în 300 ml), în 30 min 1 mcg/kg (doza maximă 100 mcg) inj i.v bolus	0-30-60-90-120-150	Administrarea GH-RH determină flush facial în majoritatea cazurilor Greață, parestezii, afectarea gustului
Glucagon	0,03 mg/kgc, maxim 1 mg - intramuscular	Administrare nediluat	0-60-120-150-180	Grețuri, vărsături, crampe abdominale
Clonidina	0,15 mg/m ² , maximum 0,25 mg - per os	se recomandă abord venos permanent prin linie i.v cu ser fiziologic	0-60-90-120	Nu la pacienți cu afectare cardiacă Poate cauza slăbiciune, scădere TA sistolică cu 10 - 25 mmHG și diastolică cu 5 - 15 mmHg În caz de hipotensiune persistentă și simptomatică după aport hidric și sodat per os se recomandă menținerea clinostatismului, linie IV cu SF în ritm rapid, eventual inj i.v de hidrocortizon/dopamină
Insulina	0.05 - 0.2 U/kgc individualizată în funcție de vârstă, IMC, status pubertar, reactivitate	- se recomandă abord venos permanent prin linie i.v cu ser fiziologic - se recomandă monitorizarea glicemiei cu glucometru la fiecare moment de recoltare sau dacă pacientul este simptomatic	0-15-30-45-60-90	Risc de convulsii, comă hipoglicemică Validarea testului cu documentarea hipoglicemiei (scăderea sub 40 mg/dl (2,2 mmol/l) sau cu 50% față de valoarea inițială) este necesară doar în cazul lipsei de răspuns a GH

		- la semne clinice de hipoglicemie se poate administra gustare de carbohidrați		Hipoglicemia persistentă și cu afectarea stării de conștientă se va corecta cu glucoză 10% (nu 33%) administrată i.v
--	--	--	--	--

*) este indicat pentru testare doar în perioada de tranziție

Anexa Nr. 2

Standardele OMS de definire a nou-născutului mic pentru vârsta gestațională (SGA) (Villar et al. Lancet 2014;384:857-68)

GREUTATE LA NAȘTERE (kg) - BĂIEȚI		
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
33 + 0	1.13	1.95
33 + 1	1.17	1.99
33 + 2	1.21	2.03
33 + 3	1.25	2.07
33 + 4	1.29	2.11
33 + 5	1.33	2.15
33 + 6	1.37	2.18
35 + 0	1.40	2.22
34 + 1	1.44	2.26
34 + 2	1.48	2.29
34 + 3	1.51	2.33
34 + 4	1.55	2.36
34 + 5	1.58	2.40
34 + 6	1.62	2.43
35 + 0	1.65	2.47
35 + 1	1.69	2.50
35 + 2	1.72	2.53
35 + 3	1.75	2.57
35 + 4	1.78	2.60
35 + 5	1.82	2.63
35 + 6	1.85	2.66
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
36 + 0	1.88	2.69
36 + 1	1.91	2.72
36 + 2	1.94	2.75
36 + 3	1.97	2.78
36 + 4	2.00	2.81
36 + 5	2.03	2.84
36 + 6	2.06	2.87
37 + 0	2.08	2.89
37 + 1	2.11	2.92
37 + 2	2.14	2.95
37 + 3	2.17	2.97
37 + 4	2.19	3.00
37 + 5	2.22	3.03

37 + 6	2.24	3.05
38 + 0	2.27	3.08
38 + 1	2.29	3.10
38 + 2	2.32	3.12
38 + 3	2.34	3.15
38 + 4	2.37	3.17
38 + 5	2.39	3.19
38 + 6	2.41	3.22
39 + 0	2.43	3.24
39 + 1	2.46	3.26
39 + 2	2.48	3.28
39 + 3	2.50	3.30
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
39 + 4	2.52	3.32
39 + 5	2.54	3.34
39 + 6	2.56	3.36
40 + 0	2.58	3.38
40 + 1	2.60	3.40
40 + 2	2.62	3.42
40 + 3	2.64	3.44
40 + 4	2.66	3.46
40 + 5	2.68	3.48
40 + 6	2.70	3.49
41 + 0	2.71	3.51
41 + 1	2.73	3.53
41 + 2	2.75	3.55
41 + 3	2.76	3.56
41 + 4	2.78	3.58
41 + 5	2.80	3.59
41 + 6	2.81	3.61
42 + 0	2.83	3.62
42 + 1	2.84	3.64
42 + 2	2.86	3.65
42 + 3	2.87	3.67
42 + 4	2.88	3.68
42 + 5	2.90	3.69
42 + 6	2.91	3.71

LUNGIME NAȘTERE (cm) - BĂIEȚI		
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
33 + 0	39.4	43.8
33 + 1	39.6	44.0
33 + 2	39.8	44.2
33 + 3	40.0	44.3
33 + 4	40.2	44.5
33 + 5	40.4	44.7
33 + 6	40.6	44.8
35 + 0	40.8	45.0
34 + 1	41.0	45.1
34 + 2	41.1	45.3
34 + 3	41.3	45.4
34 + 4	41.5	45.6
34 + 5	41.7	45.7
34 + 6	41.8	45.9

35 + 0	42.0	46.0
35 + 1	42.2	46.2
35 + 2	42.3	46.3
35 + 3	42.5	46.4
35 + 4	42.6	46.6
35 + 5	42.8	46.7
35 + 6	43.0	46.8
36 + 0	43.1	47.0
36 + 1	43.2	47.1
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
36 + 2	43.4	47.2
36 + 3	43.5	47.4
36 + 4	43.7	47.5
36 + 5	43.8	47.6
36 + 6	44.0	47.7
37 + 0	44.1	47.8
37 + 1	44.2	47.9
37 + 2	44.4	48.1
37 + 3	44.5	48.2
37 + 4	44.6	48.3
37 + 5	44.7	48.4
37 + 6	44.9	48.5
38 + 0	45.0	48.6
38 + 1	45.1	48.7
38 + 2	45.2	48.8
38 + 3	45.3	48.9
38 + 4	45.5	49.0
38 + 5	45.6	49.1
38 + 6	45.7	49.2
39 + 0	45.8	49.3
39 + 1	45.9	49.4
39 + 2	46.0	49.5
39 + 3	46.1	49.6
39 + 4	46.2	49.7
39 + 5	46.3	49.8
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
39 + 6	46.4	49.8
40 + 0	46.5	49.9
40 + 1	46.6	50.0
40 + 2	46.7	50.1
40 + 3	46.8	50.2
40 + 4	46.9	50.3
40 + 5	47.0	50.3
40 + 6	47.1	50.4
41 + 0	47.2	50.5
41 + 1	47.3	50.6
41 + 2	47.4	50.7
41 + 3	47.5	50.7
41 + 4	47.5	50.8
41 + 5	47.6	50.9
41 + 6	47.7	51.0
42 + 0	47.8	51.0
42 + 1	47.9	51.1
42 + 2	48.0	51.2

42 + 3	48.0	51.2
42 + 4	48.1	51.3
42 + 5	48.2	51.4
42 + 6	48.3	51.4

GREUTATE LA NAȘTERE (kg) - FETE		
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
33 + 0	1.15	1.85
33 + 1	1.19	1.89
33 + 2	1.23	1.93
33 + 3	1.27	1.97
33 + 4	1.31	2.01
33 + 5	1.35	2.05
33 + 6	1.38	2.09
35 + 0	1.42	2.13
34 + 1	1.46	2.16
34 + 2	1.49	2.20
34 + 3	1.53	2.24
34 + 4	1.56	2.27
34 + 5	1.59	2.31
34 + 6	1.63	2.34
35 + 0	1.66	2.38
35 + 1	1.69	2.41
35 + 2	1.72	2.44
35 + 3	1.75	2.48
35 + 4	1.78	2.51
35 + 5	1.81	2.54
35 + 6	1.84	2.57
36 + 0	1.87	2.60
36 + 1	1.90	2.63
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
36 + 2	1.93	2.66
36 + 3	1.96	2.69
36 + 4	1.99	2.72
36 + 5	2.01	2.74
36 + 6	2.04	2.77
37 + 0	2.06	2.80
37 + 1	2.09	2.83
37 + 2	2.11	2.85
37 + 3	2.14	2.88
37 + 4	2.16	2.90
37 + 5	2.19	2.93
37 + 6	2.21	2.95
38 + 0	2.23	2.97
38 + 1	2.25	3.00
38 + 2	2.27	3.02
38 + 3	2.30	3.04
38 + 4	2.32	3.06
38 + 5	2.34	3.09
38 + 6	2.36	3.11
39 + 0	2.38	3.11
39 + 1	2.40	3.15
39 + 2	2.41	3.17
39 + 3	2.43	3.19

39 + 4	2.45	3.21
39 + 5	2.47	3.22
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
39 + 6	2.48	3.24
40 + 0	2.50	3.26
40 + 1	2.52	3.28
40 + 2	2.53	3.29
40 + 3	2.55	3.31
40 + 4	2.56	3.33
40 + 5	2.58	3.34
40 + 6	2.59	3.36
41 + 0	2.61	3.37
41 + 1	2.62	3.39
41 + 2	2.63	3.40
41 + 3	2.64	3.41
41 + 4	2.66	3.43
41 + 5	2.67	3.44
41 + 6	2.68	3.45
42 + 0	2.69	3.46
42 + 1	2.70	3.48
42 + 2	2.71	3.49
42 + 3	2.72	3.50
42 + 4	2.73	3.51
42 + 5	2.74	3.52
42 + 6	2.75	3.53

LUNGIME NAȘTERE (cm) - FETE		
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
33 + 0	39.5	43.4
33 + 1	39.7	43.6
33 + 2	39.9	43.7
33 + 3	40.1	43.9
33 + 4	40.3	44.1
33 + 5	40.5	44.2
33 + 6	40.6	44.4
35 + 0	40.8	44.6
34 + 1	41.0	44.7
34 + 2	41.1	44.9
34 + 3	41.3	45.0
34 + 4	41.4	45.2
34 + 5	41.6	45.3
34 + 6	41.8	45.4
35 + 0	41.9	45.6
35 + 1	42.1	45.7
35 + 2	42.2	45.8
35 + 3	42.3	46.0
35 + 4	42.5	46.1
35 + 5	42.6	46.2
35 + 6	42.8	46.4
36 + 0	42.9	46.5
36 + 1	43.0	46.6
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
36 + 2	43.2	46.7
36 + 3	43.3	46.8

36 + 4	43.4	47.0
36 + 5	43.5	47.1
36 + 6	43.7	47.2
37 + 0	43.8	47.3
37 + 1	43.9	47.4
37 + 2	44.0	47.5
37 + 3	44.1	47.6
37 + 4	44.2	47.7
37 + 5	44.4	47.8
37 + 6	44.5	47.9
38 + 0	44.6	48.0
38 + 1	44.7	48.1
38 + 2	44.8	48.2
38 + 3	44.9	48.3
38 + 4	45.0	48.4
38 + 5	45.1	48.5
38 + 6	45.2	48.6
39 + 0	45.3	48.7
39 + 1	45.4	48.7
39 + 2	45.5	48.8
39 + 3	45.6	48.9
39 + 4	45.6	49.0
39 + 5	45.7	49.1
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
39 + 6	45.8	49.2
40 + 0	45.9	49.2
40 + 1	46.0	49.3
40 + 2	46.1	49.4
40 + 3	46.2	49.5
40 + 4	46.2	49.5
40 + 5	46.3	49.6
40 + 6	46.4	49.7
41 + 0	46.5	49.8
41 + 1	46.6	49.8
41 + 2	46.6	49.9
41 + 3	46.7	50.0
41 + 4	46.8	50.0
41 + 5	46.8	50.1
41 + 6	46.9	50.2
42 + 0	47.0	50.2
42 + 1	47.1	50.3
42 + 2	47.1	50.3
42 + 3	47.2	50.4
42 + 4	47.3	50.5
42 + 5	47.3	50.5
42 + 6	47.4	50.6

Anexa Nr. 3

Criteriile clinice de definire (Netchine-Harbison) a sindromului Silver Russell (minim 4 din 6 criterii, incluzând obligatoriu fruntea proeminentă și macrocefalia relativă)

Criteriu Clinic	Definiție
Născut mic pentru vârsta gestațională (greutate și/sau lungime)	≤ -2 DS pentru vârsta gestațională

Falimentul creșterii postnatale	Talie la 24 ± 1 luni ≤ -2 DS sau talie ≤ -2 DS în urma taliei țintă genetic
Macrocefalie relativă la naștere	Circumferința craniană la naștere ≥ 1.5 DS deasupra greutateii la naștere și/sau lungimii exprimate în DS
Frunte bombată	Protruzia frunții anterior de planul facial pe imaginea din profil în perioada micii copilării (1 - 3 ani)
Asimetrie corporeală	Diferența de lungime a membrelor ≥ 0,5 cm sau asimetria brațelor Diferența de lungime a membrelor < 0,5 cm cu minim alte două părți ale corpului asimetric (una neinteresând fața)
Tulburări de hrănire și/sau IMC scăzut	IMC ≤ -2 DS la 24 luni sau utilizarea actuală a unei sonde gastrice sau utilizarea ciproheptadinei pentru stimularea apetitului

Anexa Nr. 4

Fete	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Fete	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Fete	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Fete	Vârsta	Medie (cm)
	0	50.33	1.97	2 ani	8 luni	92.70	3.85	5 ani	4 luni	112.44	4.86	8 ani		128.33
	1 lună	53.55	2.09	2 ani	9 luni	93.43	3.88	5 ani	5 luni	112.99	4.88	8 ani	1 lună	128.78
	2 luni	56.78	2.22	2 ani	10 luni	94.16	3.92	5 ani	6 luni	113.54	4.90	8 ani	2 luni	129.23
	3 luni	60.01	2.34	2 ani	11 luni	94.90	3.96	5 ani	7 luni	114.09	4.92	8 ani	3 luni	129.68
	4 luni	62.25	2.38	3 ani		95.63	4.00	5 ani	8 luni	114.64	4.95	8 ani	4 luni	130.13
	5 luni	64.49	2.42	3 ani	1 lună	96.27	4.04	5 ani	9 luni	115.19	4.97	8 ani	5 luni	130.58
	6 luni	66.73	2.46	3 ani	2 luni	96.90	4.08	5 ani	10 luni	115.74	4.99	8 ani	6 luni	131.03
	7 luni	68.20	2.51	3 ani	3 luni	97.54	4.12	5 ani	11 luni	116.29	5.01	8 ani	7 luni	131.47
	8 luni	69.67	2.56	3 ani	4 luni	98.18	4.16	6 ani		116.84	5.04	8 ani	8 luni	131.92
	9 luni	71.14	2.61	3 ani	5 luni	98.82	4.20	6 ani	1 lună	117.36	5.06	8 ani	9 luni	132.37
	10 luni	72.42	2.66	3 ani	6 luni	99.45	4.24	6 ani	2 luni	117.87	5.09	8 ani	10 luni	132.82
	11 luni	73.70	2.70	3 ani	7 luni	100.09	4.28	6 ani	3 luni	118.39	5.11	8 ani	11 luni	133.27
1 an		74.98	2.75	3 ani	8 luni	100.73	4.32	6 ani	4 luni	118.90	5.14	9 ani		133.72
1 an	1 lună	76.02	2.82	3 ani	9 luni	101.37	4.35	6 ani	5 luni	119.42	5.16	9 ani	1 lună	134.19
1 an	2 luni	77.06	2.90	3 ani	10 luni	102.00	4.39	6 ani	6 luni	119.93	5.19	9 ani	2 luni	134.67
1 an	3 luni	78.10	2.97	3 ani	11 luni	102.64	4.43	6 ani	7 luni	120.45	5.21	9 ani	3 luni	135.14
1 an	4 luni	79.13	3.04	4 ani		103.28	4.47	6 ani	8 luni	120.97	5.24	9 ani	4 luni	135.61
1 an	5 luni	80.17	3.11	4 ani	1 lună	103.86	4.50	6 ani	9 luni	121.48	5.26	9 ani	5 luni	136.09
1 an	6 luni	81.21	3.19	4 ani	2 luni	104.44	4.52	6 ani	10 luni	122.00	5.29	9 ani	6 luni	136.56
1 an	7 luni	82.15	3.24	4 ani	3 luni	105.02	4.55	6 ani	11 luni	122.51	5.31	9 ani	7 luni	137.04

1 an	8 luni	83.09	3.30	4 ani	4 luni	105.60	4.57	7 ani		123.03	5.34	9 ani	8 luni	137.51
1 an	9 luni	84.02	3.36	4 ani	5 luni	106.18	4.60	7 ani	1 lună	123.47	5.37	9 ani	9 luni	137.98
1 an	10 luni	84.96	3.41	4 ani	6 luni	106.76	4.62	7 ani	2 luni	123.91	5.39	9 ani	10 luni	138.46
1 an	11 luni	85.90	3.47	4 ani	7 luni	107.34	4.64	7 ani	3 luni	124.35	5.42	9 ani	11 luni	138.93
2 ani		86.83	3.53	4 ani	8 luni	107.92	4.67	7 ani	4 luni	124.80	5.45	10 ani		139.41
2 ani	1 lună	87.57	3.57	4 ani	9 luni	108.50	4.69	7 ani	5 luni	125.24	5.48	10 ani	1 lună	139.90
2 ani	2 luni	88.30	3.61	4 ani	10 luni	109.08	4.72	7 ani	6 luni	125.68	5.51	10 ani	2 luni	140.40
2 ani	3 luni	89.03	3.65	4 ani	11 luni	109.66	4.74	7 ani	7 luni	126.12	5.54	10 ani	3 luni	140.90
2 ani	4 luni	89.76	3.69	5 ani		110.24	4.77	7 ani	8 luni	126.57	5.57	10 ani	4 luni	141.40
2 ani	5 luni	90.50	3.73	5 ani	1 lună	110.79	4.79	7 ani	9 luni	127.01	5.60	10 ani	5 luni	141.90
2 ani	6 luni	91.23	3.77	5 ani	2 luni	111.34	4.81	7 ani	10 luni	127.45	5.63	10 ani	6 luni	142.39
2 ani	7 luni	91.96	3.81	5 ani	3 luni	111.89	4.84	7 ani	11 luni	127.89	5.66	10 ani	7 luni	142.89
Fete	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Fete	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Fete	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)			
10 ani	8 luni	143.39	6.81	13 ani	4 luni	157.78	6.51	16 ani		163.15	5.83			
10 ani	9 luni	143.89	6.85	13 ani	5 luni	158.07	6.47	16 ani	1 lună	163.20	5.83			
10 ani	10 luni	144.38	6.89	13 ani	6 luni	158.36	6.43	16 ani	2 luni	163.24	5.83			
10 ani	11 luni	144.88	6.93	13 ani	7 luni	158.65	6.38	16 ani	3 luni	163.29	5.82			
11 ani		145.38	6.97	13 ani	8 luni	158.94	6.34	16 ani	4 luni	163.34	5.82			
11 ani	1 lună	145.89	6.98	13 ani	9 luni	159.23	6.29	16 ani	5 luni	163.38	5.82			
11 ani	2 luni	146.40	7.00	13 ani	10 luni	159.52	6.25	16 ani	6 luni	163.43	5.82			
11 ani	3 luni	146.91	7.01	13 ani	11 luni	159.81	6.20	16 ani	7 luni	163.47	5.81			
11 ani	4 luni	147.42	7.02	14 ani		160.10	6.16	16 ani	8 luni	163.52	5.81			
11 ani	5 luni	147.93	7.03	14 ani	1 lună	160.26	6.14	16 ani	9 luni	163.57	5.81			
11 ani	6 luni	148.44	7.04	14 ani	2 luni	160.43	6.13	16 ani	10 luni	163.61	5.80			
11 ani	7 luni	148.95	7.05	14 ani	3 luni	160.59	6.11	16 ani	11 luni	163.66	5.80			
11 ani	8 luni	149.45	7.06	14 ani	4 luni	160.76	6.09	17 ani		163.70	5.80			
11 ani	9 luni	149.96	7.07	14 ani	5 luni	160.92	6.07	17 ani	1 lună	163.74	5.80			
11 ani	10 luni	150.47	7.08	14 ani	6 luni	161.09	6.06	17 ani	2 luni	163.77	5.79			

11 ani	11 luni	150.98	7.09	14 ani	7 luni	161.25	6.04	17 ani	3 luni	163.81	5.79			
12 ani		151.49	7.11	14 ani	8 luni	161.42	6.02	17 ani	4 luni	163.84	5.79			
12 ani	1 lună	151.92	7.07	14 ani	9 luni	161.58	6.00	17 ani	5 luni	163.88	5.79			
12 ani	2 luni	152.35	7.04	14 ani	10 luni	161.75	5.99	17 ani	6 luni	163.91	5.79			
12 ani	3 luni	152.77	7.00	14 ani	11 luni	161.91	5.97	17 ani	7 luni	163.95	5.79			
12 ani	4 luni	153.20	6.97	15 ani		162.08	5.95	17 ani	8 luni	163.98	5.79			
12 ani	5 luni	153.63	6.93	15 ani	1 lună	162.16	5.94	17 ani	9 luni	164.02	5.78			
12 ani	6 luni	154.05	6.90	15 ani	2 luni	162.25	5.93	17 ani	10 luni	164.06	5.78			
12 ani	7 luni	154.48	6.86	15 ani	3 luni	162.34	5.92	17 ani	11 luni	164.09	5.78			
12 ani	8 luni	154.91	6.83	15 ani	4 luni	162.43	5.91	18 ani		164.13	5.78			
12 ani	9 luni	155.33	6.80	15 ani	5 luni	162.52	5.90							
12 ani	10 luni	155.76	6.76	15 ani	6 luni	162.61	5.89							
12 ani	11 luni	156.19	6.73	15 ani	7 luni	162.70	5.88							
13 ani		156.62	6.69	15 ani	8 luni	162.79	5.87							
13 ani	1 lună	156.91	6.65	15 ani	9 luni	162.88	5.86							
13 ani	2 luni	157.20	6.60	15 ani	10 luni	162.97	5.85							
13 ani	3 luni	157.49	6.56	15 ani	11 luni	163.06	5.84							

Băieți	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Băieți	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Băieți	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Băieți	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)
	0	50.63	2.03	2 ani	8 luni	94.13	3.94	5 ani	4 luni	113.30	4.86	8 ani		129.51	5.64
	1 lună	54.18	2.17	2 ani	9 luni	94.87	3.98	5 ani	5 luni	113.84	4.89	8 ani	1 lună	129.97	5.66
	2 luni	57.73	2.30	2 ani	10 luni	95.62	4.02	5 ani	6 luni	114.39	4.92	8 ani	2 luni	130.43	5.68
	3 luni	61.28	2.44	2 ani	11 luni	96.36	4.06	5 ani	7 luni	114.93	4.95	8 ani	3 luni	130.89	5.70
	4 luni	63.57	2.46	3 ani		97.10	4.11	5 ani	8 luni	115.48	4.98	8 ani	4 luni	131.35	5.72
	5 luni	65.86	2.48	3 ani	1 lună	97.70	4.14	5 ani	9 luni	116.03	5.01	8 ani	5 luni	131.80	5.75
	6 luni	68.15	2.50	3 ani	2 luni	98.31	4.17	5 ani	10 luni	116.57	5.04	8 ani	6 luni	132.26	5.77
	7 luni	69.65	2.54	3 ani	3 luni	98.91	4.20	5 ani	11 luni	117.12	5.07	8 ani	7 luni	132.72	5.79
	8 luni	71.15	2.57	3 ani	4 luni	99.51	4.24	6 ani		117.66	5.09	8 ani	8 luni	133.18	5.81

	9 luni	72.65	2.61	3 ani	5 luni	100.12	4.27	6 ani	1 lună	118.17	5.12	8 ani	9 luni	133.64	5.83
	10 luni	73.93	2.68	3 ani	6 luni	100.72	4.30	6 ani	2 luni	118.68	5.14	8 ani	10 luni	134.10	5.85
	11 luni	75.22	2.75	3 ani	7 luni	101.32	4.33	6 ani	3 luni	119.18	5.16	8 ani	11 luni	134.56	5.88
1 an		76.50	2.83	3 ani	8 luni	101.92	4.37	6 ani	4 luni	119.69	5.18	9 ani		135.02	5.90
1 an	1 lună	77.54	2.89	3 ani	9 luni	102.53	4.40	6 ani	5 luni	120.20	5.20	9 ani	1 lună	135.45	5.92
1 an	2 luni	78.58	2.96	3 ani	10 luni	103.13	4.43	6 ani	6 luni	120.70	5.23	9 ani	2 luni	135.88	5.94
1 an	3 luni	79.63	3.03	3 ani	11 luni	103.73	4.47	6 ani	7 luni	121.21	5.25	9 ani	3 luni	136.32	5.97
1 an	4 luni	80.67	3.09	4 ani		104.34	4.50	6 ani	8 luni	121.72	5.27	9 ani	4 luni	136.75	5.99
1 an	5 luni	81.71	3.16	4 ani	1 lună	104.90	4.52	6 ani	9 luni	122.22	5.29	9 ani	5 luni	137.18	6.02
1 an	6 luni	82.76	3.23	4 ani	2 luni	105.47	4.54	6 ani	10 luni	122.73	5.31	9 ani	6 luni	137.62	6.04
1 an	7 luni	83.66	3.29	4 ani	3 luni	106.03	4.56	6 ani	11 luni	123.24	5.34	9 ani	7 luni	138.05	6.07
1 an	8 luni	84.57	3.35	4 ani	4 luni	106.59	4.58	7 ani		123.74	5.36	9 ani	8 luni	138.48	6.09
1 an	9 luni	85.47	3.41	4 ani	5 luni	107.16	4.60	7 ani	1 lună	124.23	5.38	9 ani	9 luni	138.92	6.11
1 an	10 luni	86.38	3.48	4 ani	6 luni	107.72	4.62	7 ani	2 luni	124.71	5.41	9 ani	10 luni	139.35	6.14
1 an	11 luni	87.28	3.54	4 ani	7 luni	108.29	4.64	7 ani	3 luni	125.19	5.43	9 ani	11 luni	139.78	6.16
2 ani		88.19	3.60	4 ani	8 luni	108.85	4.66	7 ani	4 luni	125.67	5.45	10 ani		140.22	6.19
2 ani	1 lună	88.93	3.64	4 ani	9 luni	109.42	4.68	7 ani	5 luni	126.15	5.48	10 ani	1 lună	140.64	6.22
2 ani	2 luni	89.68	3.68	4 ani	10 luni	109.98	4.70	7 ani	6 luni	126.63	5.50	10 ani	2 luni	141.07	6.25
2 ani	3 luni	90.42	3.73	4 ani	11 luni	110.55	4.72	7 ani	7 luni	127.11	5.52	10 ani	3 luni	141.50	6.28
2 ani	4 luni	91.16	3.77	5 ani		111.11	4.74	7 ani	8 luni	127.59	5.55	10 ani	4 luni	141.93	6.31
2 ani	5 luni	91.90	3.81	5 ani	1 lună	111.66	4.77	7 ani	9 luni	128.07	5.57	10 ani	5 luni	142.35	6.34
2 ani	6 luni	92.65	3.85	5 ani	2 luni	112.20	4.80	7 ani	10 luni	128.55	5.59	10 ani	6 luni	142.78	6.37
2 ani	7 luni	93.39	3.89	5 ani	3 luni	112.75	4.83	7 ani	11 luni	129.03	5.62	10 ani	7 luni	143.21	6.40
Băieți	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Băieți	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Băieți	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)				
10 ani	8 luni	143.64	6.43	13 ani	4 luni	160.58	8.12	16 ani		174.77	7.06				
10 ani	9 luni	144.06	6.46	13 ani	5 luni	161.19	8.15	16 ani	1 lună	174.90	7.03				
10 ani	10 luni	144.49	6.49	13 ani	6 luni	161.80	8.17	16 ani	2 luni	175.03	6.99				

10 ani	11 luni	144.92	6.52	13 ani	7 luni	162.41	8.19	16 ani	3 luni	175.17	6.96				
11 ani		145.35	6.55	13 ani	8 luni	163.02	8.22	16 ani	4 luni	175.30	6.92				
11 ani	1 lună	145.84	6.60	13 ani	9 luni	163.63	8.24	16 ani	5 luni	175.43	6.89				
11 ani	2 luni	146.33	6.65	13 ani	10 luni	164.24	8.27	16 ani	6 luni	175.57	6.85				
11 ani	3 luni	146.82	6.70	13 ani	11 luni	164.85	8.29	16 ani	7 luni	175.70	6.81				
11 ani	4 luni	147.31	6.76	14 ani		165.46	8.32	16 ani	8 luni	175.83	6.78				
11 ani	5 luni	147.80	6.81	14 ani	1 lună	165.95	8.28	16 ani	9 luni	175.97	6.74				
11 ani	6 luni	148.29	6.86	14 ani	2 luni	166.44	8.24	16 ani	10 luni	176.10	6.71				
11 ani	7 luni	148.79	6.91	14 ani	3 luni	166.93	8.20	16 ani	11 luni	176.23	6.67				
11 ani	8 luni	149.28	6.96	14 ani	4 luni	167.41	8.16	17 ani		176.37	6.64				
11 ani	9 luni	149.77	7.01	14 ani	5 luni	167.90	8.12	17 ani	1 lună	176.43	6.63				
11 ani	10 luni	150.26	7.06	14 ani	6 luni	168.39	8.08	17 ani	2 luni	176.49	6.61				
11 ani	11 luni	150.75	7.11	14 ani	7 luni	168.88	8.05	17 ani	3 luni	176.55	6.60				
12 ani		151.24	7.16	14 ani	8 luni	169.37	8.01	17 ani	4 luni	176.62	6.59				
12 ani	1 lună	151.82	7.23	14 ani	9 luni	169.86	7.97	17 ani	5 luni	176.68	6.58				
12 ani	2 luni	152.39	7.31	14 ani	10 luni	170.35	7.93	17 ani	6 luni	176.74	6.57				
12 ani	3 luni	152.97	7.38	14 ani	11 luni	170.84	7.89	17 ani	7 luni	176.81	6.56				
12 ani	4 luni	153.54	7.45	15 ani		171.33	7.85	17 ani	8 luni	176.87	6.54				
12 ani	5 luni	154.12	7.52	15 ani	1 lună	171.61	7.79	17 ani	9 luni	176.93	6.53				
12 ani	6 luni	154.69	7.59	15 ani	2 luni	171.90	7.72	17 ani	10 luni	176.99	6.52				
12 ani	7 luni	155.27	7.66	15 ani	3 luni	172.19	7.65	17 ani	11 luni	177.06	6.51				
12 ani	8 luni	155.84	7.74	15 ani	4 luni	172.47	7.59	18 ani		177.12	6.50				
12 ani	9 luni	156.42	7.81	15 ani	5 luni	172.76	7.52								
12 ani	10 luni	156.99	7.88	15 ani	6 luni	173.05	7.46								
12 ani	11 luni	157.57	7.95	15 ani	7 luni	173.33	7.39								
13 ani		158.14	8.02	15 ani	8 luni	173.62	7.33								

13 ani	1 lună	158.7 5	8.05	15 ani	9 luni	173.91	7.26								
13 ani	2 luni	159.3 6	8.07	15 ani	10 luni	174.19	7.19								
13 ani	3 luni	159.9 7	8.10	15 ani	11 luni	174.48	7.13								

Anexa 5.

Teste de stimulare a secreției de GH

Test	Doza	Metoda	Orar recoltare (min)	Observații
Arginină hidroclorid-GHRH	- Arginină 0,5 g/KgC în piv de 30 min - GHRH	Administrare în perfuzie (soluție salină 10%, 30 g în 300 ml), în 30 min 1 mcg/kg (doza maximă 100 mcg) inj i.v bolus	0-30-60-90-120-150	Administrarea GH-RH determină flush facial în majoritatea cazurilor Greață, paretezii, afectarea gustului
Glucagon	0,03 mg/kgc, maxim 1 mg - intramuscular	Administrare nediluat	0-60-120-150-180	Grețuri, vărsături, crampe abdominale
Insulina	0.05 - 0.2 U/kgc individualizată în funcție de vârstă, IMC, status pubertar, reactivitate	- se recomandă abord venos permanent prin linie i.v cu ser fiziologic -se recomandă monitorizarea glicemiei cu glucometru la fiecare moment de recoltare sau dacă pacientul este simptomatic - la semne clinice de hipoglicemie se poate administra gustare de carbohidrați	0-15-30-45- 60-90	Risc de convulsii, comă hipoglicemică Validarea testului cu documentarea hipoglicemiei (scăderea sub 40 mg/dl (2,2 mmol/l) sau cu 50% față de valoarea inițială) este necesară doar în cazul lipsei de răspuns a GH Hipoglicemia persistentă și cu afectarea stării de conștientă se va corecta cu glucoză 10% (nu 33%) administrată i.v
Macimorelin	0.5 mg/kgcorp	Soluția orală se administrează în 30 de minute	30-45-60-90	Poate cauza disgeuzie. Se recomanda efectuarea EKG si întreruperea medicației ce poate determina prelungirea QT.

”

5. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 188 cod (L01XX45): DCI CARFILZOMIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 188 cod (L01XX45): DCI CARFILZOMIBUM

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Mielomul multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

- În combinație cu daratumumab și dexametazonă, cu lenalidomidă și dexametazonă, și respectiv în combinație numai dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat anterior cel puțin o linie terapeutică.
- Indicat în combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN actualizate

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitatea la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- sarcină și alăptarea

IV. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

DOZA DE ADMINISTRAT

- se calculează pe suprafața corporală până la maxim 2,2 m²;
- pacienții cu o suprafață corporală mai mare de 2,2 m² vor primi doza calculată pentru 2,2 m²; nu se ajustează doza pentru modificări ale greutateii mai mici sau egale cu 20%.

Carfilzomibum în combinație cu daratumumab și cu dexametazonă

Un ciclul terapeutic are 28 zile.

Carfilzomib:

- PEV 10 minute, 2 zile consecutive în fiecare săptămână, pentru 3 săptămâni (ziua 1+2, 8+9, 15+16);
urmează 12 zile pauză (ziua 17 - 28) .
- Se începe cu o doză de 20 mg/m² (maxim = 44 mg) în ciclul 1, ziua 1+2; dacă este tolerată, doza se crește în ziua 8 a ciclului 1 la 56 mg/m² (maxim = 123 mg)
- Începând cu ciclul 2 de tratament, se administrează 56 mg/m² pentru fiecare din cele 6 administrări/ciclu

Daratumumab:

- Daratumumab se administrează intravenos în doză de 16 mg/kg greutate corporală reală; cu o doză
- fracționată de 8 mg/kg în zilele 1 și 2 ale ciclului 1 de tratament. Ulterior, daratumumab se
- administrează în doză de 16 mg/kg o dată pe săptămână în zilele 8, 15 și 22 ale ciclului 1 de tratament
- și în zilele 1, 8, 15 și 22 ale ciclului 2 de tratament, apoi o dată la 2 săptămâni timp de 4 cicluri de
- tratament (ciclurile 3 - 6 de tratament) și, apoi, o dată la 4 săptămâni în ciclurile rămase sau până la
- progresia bolii.
- Alternativ, daratumumab poate fi administrat subcutanat în doză de 1800 mg în zilele 1, 8, 15 și 22 ale ciclului 1 de tratament și în zilele 1, 8, 15 și 22 ale ciclului 2 de tratament, apoi o dată la 2 săptămâni timp de 4 cicluri de tratament (ciclurile 3 - 6 de tratament) și, apoi, o dată la 4 săptămâni în ciclurile rămase sau până la progresia bolii

În zilele în care se administrează mai mult de unul dintre aceste medicamente, ordinea recomandată de administrare este următoarea: dexametazonă, medicamente pre-perfuzie pentru daratumumab, carfilzomib, daratumumab și medicamente post-perfuzie pentru daratumumab

Dexametazona:

- 40 mg oral sau intravenos în zilele: 1,8,15,22 ale ciclului de 28 zile.
- Trebuie administrată cu 30 minute - 4 ore înainte de carfilzomib

Tratamentul se continuă până la progresia bolii sau până când apar toxicități inacceptabile.

Carfilzomibum în combinație cu lenalidomidă și cu dexametazonă

Un ciclul terapeutic are 28 zile.

Carfilzomib:

- PEV 10 minute, 2 zile consecutive în fiecare săptămână, pentru 3 săptămâni (ziua 1+2, 8+9, 15+16);
urmează 12 zile pauză (ziua 17 - 28) .
- Se începe cu o doză de 20 mg/m² (maxim = 44 mg) în ciclul 1, ziua 1+2; dacă este tolerată, doza se crește în ziua 8 a ciclului 1 la 27 mg/m² (maxim = 60 mg). * Alternativ carfilzomib se poate administra săptămânal în doza de 56 mg/m² (maxim 123 mg)
- În ciclurile 2-12 de tratament, se administrează 27 mg/m² pentru fiecare din cele 6 administrări/ciclu
- Începând cu ciclul 13 de tratament, dozele de carfilzomib din ziua 8 și 9 nu se mai administrează

Lenalidomida:

- se administrează în doză de 25 mg pe cale orală, în zilele 1-21
- Se va avea în vedere reducerea în funcție de necesități a dozei inițiale de lenalidomidă conform recomandărilor din varianta actuală a rezumatului caracteristicilor produsului pentru lenalidomidă, de exemplu în cazul pacienților cu insuficiență renală la începutul tratamentului

Dexametazona:

- 40 mg oral sau intravenos în zilele: 1,8,15,22 ale ciclului de 28 zile.
- Trebuie administrată cu 30 minute - 4 ore înainte de carfilzomib

Tratamentul se continuă până la progresia bolii sau până când apar toxicități inacceptabile.

Tratamentul cu Carfilzomib în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă pentru o perioadă mai mare de 18 cicluri trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală a raportului beneficiu-risc.

Carfilzomibum în combinație cu dexametazonă

Un ciclul terapeutic are 28 zile.

Carfilzomib:

- PEV 30 minute, 2 zile consecutive în fiecare săptămână, pentru 3 săptămâni (ziua 1+2, 8+9, 15+16);
urmează 12 zile pauză (ziua 17 - 28) .
- Se începe cu o doză de 20 mg/m² (maxim = 44 mg) în ciclul 1, ziua 1+2; dacă este tolerată, doza se crește în ziua 8 a ciclului 1 la 56 mg/m² (maxim = 123 mg). *Alternativ carfilzomib se poate administra săptămânal în doza de 70 mg/m² (maxim 154 mg)

Dexametazona:

- 20 mg oral sau intravenos în zilele: 1+2, 8+9, 15+16, 22+23 ale ciclului de 28 zile.
- Trebuie administrată cu 30 minute - 4 ore înainte de carfilzomib.

Tratamentul se continuă până la progresia bolii sau până când apar toxicități inacceptabile.

Tratament complementar:

- Profilaxie antivirală - pentru reducerea riscului reactivării herpes zoster
- Se recomandă profilaxia antitrombotică - după evaluarea riscurilor și în funcție de statusul pacientului
- Hidratare și monitorizare hidro-electrolitică

Hidratare adecvată înainte de administrarea dozei în cazul ciclului 1 de tratament, în special la pacienții cu risc crescut de sindrom de liză tumorală sau toxicitate renală.

- Se recomandă hidratare atât oral (30 ml/kg/zi timp de 48 ore înainte de ziua 1 din ciclul 1) cât și intravenos (250-500 ml de lichide adecvate înainte de administrarea fiecărei doze din ciclul 1)
- Se administrează suplimentar 250-500ml de lichide intravenoase, după necesități, după administrarea carfilzomibului în ciclul 1.

Hidratarea orală și/sau intravenoasă trebuie continuată, în funcție de necesități, în ciclurile subsecvente.

Totii pacienții se monitorizează pentru evitarea încărcării hidrice; volumul total al fluidelor administrate se ajustează în funcție de starea clinică la pacienții cu insuficiență cardiacă la momentul începerii tratamentului sau la care există riscul apariției insuficienței cardiace

Nivelele potasiului seric trebuie monitorizate lunar, sau mai frecvent în funcție de:

- datele clinice
- nivelele măsurate înaintea începerii tratamentului
- terapia concomitentă utilizată
- comorbidități

MODIFICĂRI DE DOZĂ.

Poate fi necesară reducerea sau întreruperea dozei, în funcție de gradul reacțiilor adverse apărute pe parcursul terapiei hematologice sau nonhematologice.

Toxicitate hematologică	Măsură recomandată
• Număr absolut de neutrofile < $0,5 \times 10^9/l$ (vezi pct. 4.4)	• Se întrerupe administrarea - Dacă nivelul revine la $\geq 0,5 \times 10^9/l$, se continuă cu aceeași doză • Pentru scăderi ulterioare < $0,5 \times 10^9/l$, se respectă recomandările anterioare și se are în vedere următoarea doză mai mică pentru reinițierea tratamentului cu carfilzomiba
• Neutropenie febrilă • Număr absolut de neutrofile < $0,5 \times 10^9/l$ și temperatura corporală măsurată la nivel bucal > $38,5^\circ C$ sau două măsurători consecutive > $38,0^\circ C$ pe durata a 2 ore	• Se întrerupe administrarea • Dacă numărul absolut de neutrofile revine la nivelul inițial și dacă febra dispare, se reia tratamentul cu aceeași doză
• Număr de trombocite < $10 \times 10^9/l$ sau semne de sângerare cu trombocitopenie (vezi pct. 4.4)	• Se întrerupe administrarea - Dacă nivelul revine $\geq 10 \times 10^9/l$ și/sau sângerarea este controlată se continuă cu aceeași doză • Pentru scăderi ulterioare < $10 \times 10^9/l$, se respectă recomandările anterioare și se are în vedere următoarea doză mai mică pentru reinițierea tratamentului cu carfilzomib
Toxicitate nehematologică (renală)	Măsură recomandată
• Nivel al creatininei serice $\geq 2 \times$ nivelul inițial sau • Clearance al creatininei < 15 ml/min (sau clearance-ul creatininei scade $\leq 50\%$ față de nivelul inițial) sau necesitatea inițierii dializei (vezi pct. 4.4)	• Se întrerupe administrarea și se continuă monitorizarea funcției renale (creatinina serică sau clearance al creatininei) - Tratamentul cu carfilzomib se reia când îmbunătățirea funcției renale atinge un nivel în limita a 25% față de inițial; se reinițiază tratamentul cu următoarea doză mai mică • La pacienții dializați tratați cu Kyprolis, doza trebuie administrată după efectuarea dializei
Alte tipuri de toxicitate nehematologică	Măsură recomandată
• Toate celelalte tipuri de toxicitate nehematologică de grad 3 sau 4 (vezi pct. 4.4)	• Se oprește tratamentul până la remisiunea acestora sau până la revenirea la nivelul inițial • Se are în vedere reinițierea următorului tratament planificat cu următoarea doză mai mică ^a

Treptele de reducere a Carfilzomibum:

Regim	Doză de carfilzomib	Prima reducere de doză	A doua reducere de doză	A treia reducere de doză
Carfilzomibum + daratumumab + dexametazona	+ 56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ²
Carfilzomibum + lenalidomida + dexametazona	+ 27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ²	-
Carfilzomibum + lenalidomida	+ 56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ² ^a

dexametazona (administrare săptămânală)				
Carfilzomibum dexametazona	+56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ² a
Carfilzomibum dexametazona (administrare săptămânală)	+70 mg/m ²	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²

Durata perfuziei cu carfilzomibum rămâne neschimbata pe perioada reducerii dozei. Dacă simptomatologia nu se rezolva, carfilzomibul se întrerupe.

V. MONITORIZARE

La inițierea terapiei și periodic (fie lunar, fie la aprecierea medicului):

- criteriile IMWG de evaluare a bolii
- examen clinic
- electrocardiograma; consult cardio-vascular (dacă se impune)
- hemoleucograma completă
- coagulogramă
- probe hepatice (transaminaze, bilirubina)
- probe renale
- electroliti

PRECAUȚII ȘI ATENȚIONĂRI:

- afecțiuni cardiace
 - pacienții cu semne/simptome de insuficiența cardiacă cls III/IV NYHA, cu istoric recent de infarct miocardic (în ultimele 4 luni), și pacienții cu angină sau aritmii necontrolate trebuie evaluati cardiologic înainte începerii tratamentului pentru optimizarea statusului (atenție particulară pe tensiunea arteriala și managementul lichidelor); ulterior, trebuie tratați cu grijă, rămânând sub strictă observație .
 - riscul de insuficiență cardiacă este mai mare la pacienții peste 75 ani
 - se oprește carfilzomibum în cazul evenimentelor adverse gr 3 și 4 până la recuperare; se reia cu o doză redusă în funcție de evaluarea risc/beneficiu
- nu se poate exclude prelungirea intervalului QT
- tromboembolismul venos - pacienții cu risc sau cu antecedente trebuie atent monitorizați; tromboprofilaxie
- toxicitate hepatică și renală - evaluare inițială și monitorizare ulterioară a probelor hepatice și renale
- metode contraceptive pentru femeile la vârsta fertilă

REACTII ADVERSE:

- toxicitate cardiacă: insuficiență cardiacă; infarct miocardic; ischemie miocardică; hipertensiune arterială
- toxicitate pulmonară: dispnee; hipertensiune pulmonară; infecții
- toxicitatea renală: insuficiență renală acută
- toxicitate hepatică
- toxicitate hematologică: trombocitopenie și hemoragii
- evenimente tromboembolice venoase
- sindrom de liză tumorală

- reacții alergice legate de perfuzie

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

Definiția răspunsului terapeutic, elaborată de către Grupul Internațional de Lucru pentru Mielom în anul 2006 a fost modificată recent (Tabel nr.1):

Tabel nr. 1

Subcategorie de răspuns	Criterii de răspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10^{-5}
CR imunofenotipic	CR strict plus Absența 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 Absența PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2 - 4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare în ser și urină și Dispariția oricăror plasmocitoame de la nivelul țesuturilor moi și :: 5% PC în MO
VGPR	Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser și urină, dar nu prin electroforeză sau Reducere de cel puțin 90% a nivelurilor serice de protein M plus Protein M urinară < 100 mg/24 ore
PR	Reducere \geq a proteinei M serice și reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu \geq 90% sau până la < 200 mg în 24 ore Dacă proteina M serică și urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere \geq 50% a diferenței dintre nivelurile FLC implicate și cele neimplicate, în locul criteriilor care reflectă statusul proteinei M. Dacă proteina M serică și urinară nu sunt decelabile, iar testul lanțurilor ușoare libere este nedecelabil, o reducere \geq 50% a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul inițial al PC din MO a fost \geq 30% Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere \geq 50% a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul țesuturilor moi, dacă acestea au fost inițial 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.

VI. PRESCRIPTORI

- Medici specialişti / primari hematologi
- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.

6. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 207 cod (L047E): DCI TRIPTORELINUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 207 cod (L047E): DCI TRIPTORELINUM

A. PUBERTATE PRECOCE

Pubertatea precoce se definește prin apariția semnelor de dezvoltare pubertară la o vârstă mai mică cu 2 DS decât vârsta medie de intrare în pubertate; semnele clinice sugestive pentru debutul pubertar sunt: stadiul B2 (Tanner) la fete, stadiul G2 (testiculi cu dimensiuni mai mari de 2,5 cm diametru longitudinal) la băieți și/sau apariția pilozității puboaxilare P2 la ambele sexe.

Deși la o privire superficială instalarea precoce a pubertății nu pare a avea impacte majore asupra stării de sănătate, instalarea precoce a pubertății se asociază cu o talie finală adultă mică, cu un impact psihologic negativ asupra fetițelor menstruate la vârste mici și, se pare, cu un risc mai mare de dezvoltare a neoplasmului mamar.

Pubertatea precoce se însoțește de o accelerare a vitezei de creștere (caracteristică pubertară), dar de închiderea prematură a cartilajelor de creștere, astfel încât talia adultă finală va fi mai mică decât talia țintă genetic. O serie de studii observaționale au descris o talie medie de 152 cm în cazul fetelor și de 156 cm în cazul băieților cu pubertate precoce, ceea ce corespunde unei diferențe de înălțime față de media populațională de 10 cm în cazul sexului feminin și de 20 cm în cazul sexului masculin (Bar și colab 1995, Kauli și colab., 1997).

Pubertatea precoce adevărată se definește ca fiind apariția semnelor de dezvoltare pubertară ca urmare a activării gonadostatului hipotalamic, cu creșterea eliberării pulsatile de GnRH ("gonadotropin releasing hormon") și consecutiv creșterea secreției de LH și FSH.

La sexul feminin cea mai frecventă este **pubertatea precoce adevărată idiopatică**, a cărei etiologie este necunoscută; în cazul băieților pubertatea precoce adevărată se datorează mai ales unor cauze tumorale hipotalamo-hipofizare.

Tratamentul de elecție al pubertății precoce adevărate este cu superagoniști de GnRH, care determină scăderea eliberării pulsatile hipofizare de LH și FSH prin desensibilizarea receptorilor hipofizari pentru GnRH.

Tratamentul se adresează îndeosebi pubertății precoce adevărate idiopatice, dar și pubertății precoce adevărate secundare pseudopubertății precoce din sindroamele adrenogenitale congenitale. De asemeni se adresează și pubertății precoce datorate hamartomului de tuber cinereum (anomalie congenitală SNC), precum și pubertăților precoce determinate de cauze organice cerebrale, numai dacă după rezolvarea etiologică procesul de maturizare precoce persistă.

Eficiența tratamentului asupra vitezei de creștere, a maturizării osoase (apreciate prin radiografia de carp mână nondominantă) și asupra taliei finale este cu atât mai mare cu cât tratamentul este inițiat mai rapid.

I. Criterii de includere în tratamentul cu triptorelin

1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu triptorelin

A. Pacientul prezintă diagnostic clinic și paraclinic de pubertate precoce adevărată idiopatică stabilit astfel:

a) Criterii clinice:

a1. vârsta mai mică de 8 ani la sexul feminin și 9 ani la sexul masculin;

- accelerarea vitezei de creștere (> 6 cm/an) remarcată de părinți sau de medicul pediatru ori medicul de familie;
- progresia rapidă (în mai puțin de 6 luni) de la un stadiu pubertar la altul;
- apariția semnelor clinice de debut pubertar: telarha la sexul feminin/creșterea dimensiunilor testicuilor (diametru longitudinal peste 2,5 cm sau volum testicular peste 3 - 4 ml)/adrenarha la ambele sexe;
- talie superioară vârstei cronologice.

a2. pubertatea precoce idiopatică centrală cu debut de graniță (vârsta 8 - 9 ani la sexul feminin și respectiv 9 - 10 ani la sexul masculin) beneficiază de tratament dacă (este suficient un singur criteriu):

- au vârsta osoasă ≤ 12 ani și talia adultă predictată < 2 DS față de talia lor țintă genetic; sau
- asociază progresia rapidă a semnelor de pubertate (un stadiu de dezvoltare pubertară în 6 luni); sau
- asociază patologie neuropsihică; sau
- se estimează dezvoltarea de complicații/comorbidități la vârsta adultă

b) Criterii paraclinice:

- vârsta osoasă superioară vârstei cronologice cu minim 1 an;
- test la superagonist de GnRH solubil (triptorelin solubil) sugestiv pentru un debut pubertar adevărat (LH la 4 ore de la administrare triptorelin solubil $100 \mu\text{g}/\text{m}^2\text{sc} \geq 5 \pm 0,5$ mUI/ml, E2 la 24 ore de la administrarea triptorelin solubil $\geq 70 \pm 10$ pg/ml)
- volum uterin apreciat prin ecografia utero-ovariană $\geq 1,8$ ml și/sau identificarea ecografică a endometriului diferențiat;
- aspect al ovarelor la ecografia utero-ovariană sugestiv pentru debutul pubertar (ovare simetrice, volum mediu ovarian $\geq 1,9$ ml și aspect multifolicular al ovarelor);
- dacă determinările serice hormonale bazale evidențiază **LH ≥ 1 mUI/ml și/sau estradiol ≥ 30 pg/ml*** nu se mai impune efectuarea testului la triptorelin solubil (*) o valoare a estradiolului ≥ 30 pg/ml cu valori supresate ale gonadotropilor sugerează pubertate precoce periferică care se va evalua suplimentar și care nu beneficiază per primam de terapie cu superagoniști de GnRH).

N.B. Dintre criteriile paraclinice cea mai mare pondere diagnostică o are profilul hormonal.

B. Sunt excluși de la tratamentul cu triptorelin pacienții care prezintă pubertate precoce adevărată de cauză tumorală, înainte de rezolvarea etiologică sau pacienții cu pseudopubertate precoce; fac excepție pacienții care dezvoltă pubertate precoce adevărată secundar activității gonadice independente, caz în care se va asocia terapia cu triptorelin la terapia specifică a pseudopubertății

precoce adevărate. De asemeni se exclud pacienții a căror vârstă osoasă depășește 12,5 - 13 ani la momentul diagnosticării.

2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu triptorelin (evaluări nu mai vechi de 3 luni):

Caracteristici clinice de pubertate precoce, certificate de:

- a. vârsta osoasă superioară vârstei cronologice cu minim 1 an
- b. niveluri plasmatiche crescute de LH, FSH, estradiol/testosteron plasmatic bazal sau după stimulare cu Triptorelin solubil
- c. aspect ecografic pelvin sugestiv pentru debutul pubertar (sex feminin).

3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru inițierea tratamentului cu triptorelin:

- Biochimie generală: glicemie, transaminaze, uree, creatinină
- Dozări hormonale: explorarea funcției tiroidiene, suprarenale sau hipofizare atunci când contextul clinic o impune.
- Imagistică computer-tomografică sau RMN a regiunii hipotalamo-hipofizare, epifizare, cerebrale.

II. Criterii de prioritizare pentru protocolul de tratament cu triptorelin la pacienții cu pubertate precoce adevărată

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de:

A. Criterii clinice:

- vârstă - cu cât vârsta este mai mică și tratamentul este mai precoce, cu atât eficiența este mai mare, câștigul taliei finale fiind mai important;
- gradul de progresie a maturizării - se vor trata de elecție copiii care trec dintr-un stadiu pubertar în următorul în mai puțin de 3 luni;
- gradul dezvoltării pubertare Tanner;
- talia estimată - cu cât aceasta este mai redusă, indicația de tratament este mai puternică.

B. Criterii paraclinice:

- nivele de FSH, LH estradiol plasmatic/testosteron plasmatic **bazale** sugestive pentru debut pubertar sau răspuns amplu la testele de stimulare cu triptorelin solubil;
- diferențierea endometrului la ecografia utero-ovariană
- avans rapid al vârstei osoase.

III. Schema terapeutică a pacientului cu pubertate precoce adevărată în tratament cu triptorelin

Terapia cu Triptorelin se administrează pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în Protocolul terapeutic cu Triptorelin.

Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze aparținătorii asupra eficacității, a reacțiilor adverse și a vizitelor periodice pentru administrarea și monitorizarea tratamentului. Tratamentul se inițiază și se controlează doar în centrele specializate în tratarea și monitorizarea acestei afecțiuni.

Preparatul de 3,75 mg se va administra intramuscular profund la intervale de 26 - 28 zile în dozele menționate în prospect (medicul evaluator va dispune manipularea dozelor nu doar în funcție de greutate, ci și de supresibilitatea axului gonadotrop-gonadal).

Preparatul de 11.25 mg se va utiliza la copiii cu greutatea peste 20 kg și se va administra intramuscular profund la 3 luni.

IV. Criteriile de evaluare a eficacității terapeutice urmărite în monitorizarea pacienților din protocolul terapeutic cu triptorelin

Evaluările și reevaluările pentru monitorizarea pacienților vor fi efectuate de un **medic în specialitatea endocrinologie dintr-o unitate sanitară cu paturi** numit mai jos **medic evaluator**.

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

La interval de 6 luni

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

A. Criterii de control terapeutic optim:

- Simptomatologie și semne clinice controlate: încetinirea vitezei de creștere, stagnarea sau chiar regresia semnelor pubertare
- Încetinirea procesului de maturizare osoasă
- LH și estradiol/testosteron plasmatic bazale în limite prepubertare
- Aspect involuat la ecografia utero-ovariană
- Îmbunătățirea prognosticului de creștere

B. Criterii de control terapeutic satisfăcător:

- Simptomatologie și semne clinice controlate
- LH, FSH și estradiol/testosteron plasmatic bazale - valori prepubertare
- Aspect involuat la ecografia utero-ovariană
- Menținerea prognosticului de creștere nefavorabil

3. Criterii de ineficiență terapeutică (necesită reevaluarea frecvenței de administrare):

- Simptomatologie evolutivă
- Avansarea vârstei osoase
- Valori ale FSH, LH și estradiol/testosteron plasmatic în limite pubertare
- Prognostic de creștere nefavorabil

4. Procedura de monitorizare a terapiei:

- a. Inițierea terapiei cu triptorelin se va face pentru 6 luni de tratament.
- b. După 6 luni pacientul revine la evaluator pentru aprecierea eficacității și monitorizare și ciclul se repetă.
- c. Dacă medicul evaluator constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu triptorelin sau lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare va decide întreruperea terapiei. Decizia de întrerupere a terapiei va fi adusă și la cunoștința medicilor care au continuat prescrierea, după caz.

5. Evaluarea rezultatului terapeutic la 6 luni și decizia de a continua sau opri acest tratament se va face cu ajutorul parametrilor de evaluare obligatorii. Reavizarea terapiei pentru următoarele 6 luni se va face în condițiile criteriilor de eficacitate terapeutică A sau B.

V. Criteriile de excludere (întrerupere) a tratamentului cu triptorelin al pacienților cu pubertate precoce (este suficient un singur criteriu)

- Pacienți care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică A sau B;
- Apariția reacțiilor adverse severe sau a contraindicațiilor la tratamentul cu triptorelin documentate;

- Complanța scăzută la tratament și monitorizare;
- Atingerea unei vârste apropiate de vârsta medie la care se produce un debut pubertar normal.

N.B.: Întreruperea terapiei cu Triptorelin înainte de atingerea vârstei osoase de parametri pubertari (12 ani) atrage după sine evoluția rapidă spre sudarea cartilajelor de creștere cu pierderi semnificative ale taliei finale.

VI. Prescriptori

Inițierea tratamentului se face de către medicii din specialitatea endocrinologie; continuarea terapiei se poate face și de către medicul de familie, în dozele și durata indicată de specialist în scrisoarea medicală.

B. ENDOMETRIOZA

Endometrioza se definește prin prezența unui țesut asemănător endometrului (mucoasei uterine) în afara localizării sale normale, cel mai adesea în trompele uterine, ovare sau la nivelul țesuturilor pelvine.

Endometrioza afectează cu precădere femeile cu vârste între 25 și 40 ani și reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze ale infertilității (30 - 40% dintre pacientele cu endometrioza sunt sterile).

Endometrioza poate fi clasificată în funcție de severitate, în mai multe stadii (conform American Fertility Society AFS):

- Stadiul I - Endometrioza minoră
- Stadiul II - Endometrioza ușoară
- Stadiul III - Endometrioza moderată
- Stadiul IV - Endometrioza severă

Tratamentul medical al endometriozei se poate realiza cu analogi agoniști de GnRH, de tipul triptorelinei, care determină stoparea eliberării pulsatile a FSH și LH prin desensibilizarea receptorilor hipofizari pentru GnRH și intrarea în repaus a țesutului endometrioic.

I. Criterii de includere în tratamentul cu triptorelină

Criterii clinice

În timpul menstruației:

- flux menstrual abundent (menoragie)
- menstruație care durează mai mult de 8 zile
- dismenoree (menstruație dureroasă) - durerea survine în general în a doua zi a menstruației, apoi se agravează în mod progresiv. Crampele menstruale pot începe înainte de menstruație, persistă mai multe zile și pot fi asociate cu dureri de spate sau cu dureri abdominale.

Alte simptome survin mai rar și apar de obicei **în preajma ovulației** (uneori fără nicio legătură cu ciclul menstrual):

- sângerări în afara menstruației
- dureri declanșate de schimbare poziției
- dureri ale membrelor inferioare sau la nivelul vezicii
- dureri în timpul actului sexual (dispareunie)
- probleme urinare

Apariția durerilor, repetabilitatea și caracterul lor progresiv sunt indicii ce pot duce spre diagnosticul de endometrioză.

criterii paraclinice

Examinarea ultrasonografică transvaginală și/sau RMN-ul cu protocol de endometrioza evidențiază leziuni sugestive de endometrioza.

Laparoscopia cu biopsie nu este obligatorie pentru stabilirea diagnosticului de endometrioză, investigațiile imagistice menționate și examenul clinic pot stabili diagnosticul.

II. Schema de tratament cu triptorelină

Doza recomandată este de 3,75 mg triptorelin i.m. la fiecare 4 săptămâni (28 de zile), numai după o atentă pregătire a injecției, fără nici o pierdere de lichid (efectuat strict conform modului de administrare). Tratamentul trebuie să înceapă în primele 5 zile ale ciclului.

Administrarea dozei de 11.25 mg ca și tratament poate fi o opțiune, iar tratamentul trebuie administrat pentru o perioadă de cel puțin 3 luni dar fără a depăși 6 luni (se administrează deci o fiola i.m., maximum două fiole, a doua la 3 luni de la prima administrare).

Durata tratamentului: aceasta depinde de gravitatea inițială a endometriozei și de evoluția sub tratament a manifestărilor sale clinice (funcționale și anatomice). Tratamentul cu triptorelină în endometrioză poate fi urmat 3 luni până la maxim 6 luni având în vedere reacțiile adverse ale tratamentului. Nu este indicat să se înceapă un al doilea tratament cu triptorelin sau cu alți analogi GNRH. Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu triptorelină sau lipsa de complianță a pacienților la terapie, va decide întreruperea terapiei.

III. Prescriptori

Medici din specialitatea obstetrică ginecologie.”

7. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 286 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 287 cod (A16AX08): DCI TEDUGLUTIDUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 287 cod (A16AX08): DCI TEDUGLUTIDUM

Teduglutida un analog al peptidei 2 asemănătoare glucagonului (GLP-2), obținut prin tehnologia ADN-ului recombinant pe celule de *Escherichia coli*.

I. Indicația terapeutică

Teduglutida este indicată în tratamentul pacienților cu vârsta de 1 an și peste cu sindrom de intestin scurt (SIS). Pacienții trebuie să fie stabili după o perioadă de adaptare intestinală după chirurgie.

II. Criterii de includere în tratament:

- Pacienți cu vârsta de 1 an și peste cu sindrom de intestin scurt (SIS).
- Pacienții trebuie să fie stabili după o perioadă de adaptare intestinală după chirurgie
- În cazul pacienților copii și adolescenți, înainte inițierii tratamentului cu teduglutidă trebuie efectuată testarea hemoragiilor oculute în materiile fecale.
- În cazul pacienților adulți, înainte de inițierea terapiei cu teduglutidă trebuie efectuată o colonoscopie pentru evaluarea polipilor însoțită de înlăturarea acestora.
- Colonoscopia/sigmoidoscopia este obligatorie în caz de hemoragii inexplicabile în scaun.
- Pacienți cu sindrom de intestin scurt, după o perioadă de minim 6 luni de nutriție parenterală

III. Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat doar sub supravegherea unui medic cu experiență în tratarea SIS. Inițierea și monitorizarea trebuie să fie efectuată doar după ce este rezonabil să se considere că pacientul este stabil în urma unei perioade de adaptare intestinală. Optimizarea și stabilizarea fluidelor administrate parenteral și suportului nutrițional trebuie efectuate înainte de inițierea tratamentului.

Doze

Copii și adolescenți (≥ 1 an)

Doza recomandată de teduglutidă la copii și adolescenți (cu vârste între 1 an și 17 ani) este de 0,05 mg/kg corp, o dată pe zi. Volumele de injecție în funcție de greutatea corporală la utilizarea

flaconului cu concentrația de 1,25 mg și de 5 mg sunt prezentate în Tabelul 1. La pacienții cu o greutate corporală >20 kg, trebuie utilizat flaconul cu concentrația de 5 mg. Dacă se omite o doză, aceasta trebuie injectată cât mai curând posibil în ziua respectivă..

Tabelul 1

Greutate corporală	Concentrația de 1,25 mg Volum de injecție
5-6 kg	0,10 ml
7-8 kg	0,14 ml
9-10 kg	0,18 ml
11-12 kg	0,22 ml
13-14 kg	0,26 ml
15-16 kg	0,30 ml
17-18 kg	0,34 ml
19-20 kg	0,38 ml
>20 kg	Utilizați flaconul cu concentrația de 5 mg

Adulți (peste 18 ani)

Doza recomandată de teduglutidă este de 0,05 mg/kg greutate corporală, administrată o dată pe zi. Volumele de injecție în funcție de greutatea corporală sunt prezentate în Tabelul 2. Având în vedere heterogenitatea populației de pacienți care suferă de SIS, în cazul unor pacienți poate fi avută în vedere o scădere treptată, atent monitorizată, a dozei zilnice în vederea optimizării tolerabilității tratamentului.

În cazul în care administrarea unei doze este omisă, aceasta trebuie injectată cât mai repede posibil în ziua respectivă.

Pentru pacienții care au renunțat la nutriția parenterală, se recomandă continuarea tratamentului.

Tabelul 2

Greutate corporală	Concentrația de 5 mg Volum de injecție
38-41 kg	0,20 ml
42-45 kg	0,22 ml
46-49 kg	0,24 ml
50-53 kg	0,26 ml
54-57 kg	0,28 ml
58-61 kg	0,30 ml
62-65 kg	0,32 ml
66-69 kg	0,34 ml
70-73 kg	0,36 ml
74-77 kg	0,38 ml
78-81 kg	0,40 ml
82-85 kg	0,42 ml
86-89 kg	0,44 ml
90-93 kg	0,46 ml

Mod de administrare:

Soluția reconstituită trebuie administrată o dată pe zi prin injecție subcutanată, alternativ între cele 4 cadrane ale abdomenului. În cazul în care în urma injecției în abdomen se constată apariția durerii, a cicatrizării sau țesutul se întărește, injecția poate fi administrată și în coapsă. Teduglutida nu trebuie administrată intravenos sau intramuscular.

IV. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau urmele reziduale de tetraciclină.
- Tumoră malignă activă sau suspectată.
- Pacienți cu antecedente de neoplazii ale tractului gastrointestinal, inclusiv ale sistemului hepatobiliar și ale pancreasului, în ultimii cinci ani.
- Pacienți cu enterită de radiație, sclerodermie, boală celiacă, refractară sau sprue tropical.
- Pacienți cu boală Crohn activă sau boli concomitente necontrolate.
- Pacienți cu imunosupresie intensivă.

V. Evaluarea răspunsului și durata tratamentului cu teduglutidă

Evaluarea clinică realizată de către medic trebuie să țină seama de obiectivele individuale de tratament și preferințele pacientului. Tratamentul trebuie oprit dacă nu se obține o ameliorare generală a afecțiunii pacientului. Eficacitatea și siguranța la toți pacienții trebuie să fie atent monitorizată în mod continuu, în conformitate cu ghidurile clinice de tratament.

Efectul tratamentului trebuie evaluat după 6 luni. La copiii cu vârsta sub doi ani, tratamentul trebuie evaluat după 12 săptămâni. Date limitate provenite din studiile clinice au evidențiat că este posibil ca unii pacienți să răspundă mai târziu la tratament (adică, cei la care este prezervată continuitatea colonului sau ileonul distal/terminal este încă prezent); dacă nu se obține ameliorarea generală după 12 luni de tratament, trebuie reconsiderată necesitatea continuării tratamentului.

VI. Medici prescriptori: Tratamentul se inițiază de către medicul în specialitatea gastroenterologie, gastroenterologie pediatrică, pediatrie, medicină internă, terapie intensivă neonatală, anestezie și terapie intensivă.

8. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 287 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 288 cod (B02AB02): DCI INHIBITOR ALFA 1 PROTEINAZA UMANA cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 288 cod (B02AB02): DCI INHIBITOR ALFA 1 PROTEINAZA UMANA

I. Indicații terapeutice:

Inhibitor de alfa 1 proteinaza umana (IA1PU) este indicat ca tratament de întreținere, pentru a încetini progresia emfizemului la pacienți adulți diagnosticați cu Deficit de Alfa 1 Antitripsină sever (deficit de inhibitor al alfa1 proteinazei) și emfizem pulmonar: genotipurile PiZZ, PiZNull, PiNullNull, PiSZ

Evaluarea și decizia terapeutică pentru pacient trebuie efectuată de către un cadru medical cu experiență în managementul deficitului de Alfa 1 Antitripsină.

Diagnosticul deficienței AAT

Valoare plasmatică Alfa 1 Antitripsină poate fi folosită ca punct de plecare atunci când clinic se suspectează un deficit de alfa-1 antitripsină, însă este insuficientă, fiind necesară întotdeauna o confirmare genotipică sau fenotipică.

Genotiparea/ fenotiparea/ secvențierea genică confirmă diagnosticul de deficit de AAT și permit încadrarea în una din cele peste 120 de forme genetice. Nu toate genotipurile se pretează la tratament de augmentare, ci doar formele PiZZ, PiZNull, PiNullNull, PiSZ.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

a. Criterii de includere în tratament:

- Pacienți adulți cu vârsta >18 ani.
- Valoare plasmatică Alfa 1 Antitripsinei < 80 mg/dl.
- Pacienți cu boală pulmonară obstructivă cu VEMS ≤ 65%.
- Pacienți cu genotipurile PiZZ, PiZNull, PiNullNull, PiSZ

b. Criterii de excludere:

- Deficiența de Imunoglobulină A (IgA) cu anticorpi cunoscuți anti-IgA.
- Pacienți cu alte genotipuri decât PiZZ, PiZNull, PiNullNull, PiSZ
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienții produsului.

- Fumător activ (fumatul trebuie să se oprească cu cel puțin 6 luni înainte de începerea tratamentului).
- Noncompliance la terapia de augmentare.

III. Tratament

a. Doze și mod de administrare:

Primele 4-6 perfuzii trebuie administrate sub supravegherea unui cadru medical cu experiență și într-un centru medical apt pentru intervenție promptă în caz de reacții de hipersensibilitate, inclusiv șoc anafilactic sau alte evenimente legate de administrarea repetată de inhibitori ai proteinazei derivați din plasmă umană.

Deoarece informațiile despre utilizarea acestui medicament pentru tratamentul la domiciliu/ auto-administrare sunt limitate, este recomandată și administrarea următoarelor doze sub supraveghere medicală (a se vedea capitolul V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare – subcapitolul c. Tratamentul la domiciliu / autoadministrarea)

- Doza recomandată de IA1PU este de 60 mg/ kg administrată perfuzabil o dată pe săptămână.
- Produsul trebuie reconstituit, administrat și manipulat cu prudență, folosind tehnica aseptică pentru a menține sterilitatea produsului.
- Pulberea trebuie reconstituită cu ajutorul dispozitivului de transfer și a flaconului de 20 ml solvent (apă pentru preparate injectabile) și filtrat în timpul administrării folosind un set de administrare intravenoasă cu un filtru adecvat pentru perfuzie.
- După reconstituire trebuie administrat numai intravenos prin perfuzie folosind o linie separată de perfuzie dedicată la o viteză de perfuzare de aproximativ 0,08 ml / kg corp / minut. Doza recomandată de 60 mg / kg corp va dura aproximativ 15 minute.

b. Perioada de tratament

IA1PU se administrează pe o perioadă nedefinită.

Tratamentul va fi oprit în caz de efecte secundare semnificative sau în cazul în care medicul curant sau pacientul decid oprirea tratamentului.

IV. Contraindicații:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (Clorură de sodiu, Fosfat de sodiu monohidrat, Manitol)
- Pacienți cu deficit de IgA cu anticorpi cunoscuți împotriva IgA, datorită riscului de hipersensibilitate severă și reacții anafilactice.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

a. Trasabilitatea (reconstituirea istoricului produsului administrat)

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, trebuie înregistrate obligatoriu numele și lotul produsului administrat. În Formularul de evaluare al pacientului - subcapitol Tratament actual (vezi Anexa 2).

Viteza de perfuzare recomandată (prezentată la capitolul mod de administrare) trebuie respectată obligatoriu.

Starea clinică a pacientului și semnele vitale, trebuie să fie monitorizate atent pe parcursul perfuziei, pentru primele 4-6 perfuzii.

La apariția oricărui eveniment, reacții care ar putea fi legate de administrarea medicatiei, viteza de perfuzare trebuie scăzută sau administrarea trebuie oprită, după cum o cere starea clinică a pacientului.

Dacă simptomele dispar imediat după oprire, perfuzia poate fi reluată la o viteză mai redusă, confortabilă pentru pacient.

b. Hipersensibilitate

Reacții de hipersensibilitate pot să apară, inclusiv la pacienții care au tolerat un tratament anterior cu inhibitor al afa1 proteinazei umane.

IA1PU poate conține urme de IgA.

Pacienții cu deficit selectiv sau sever de IgA pot dezvolta anticorpi împotriva IgA și au un risc mai mare de a dezvolta reacții de hipersensibilitate și anafilactice severe. Reacțiile de tip alergic sau anafilactic pot necesita întreruperea imediată a perfuziei, în funcție de severitatea reacției.

În caz de șoc anafilactic trebuie administrat tratamentul medical de urgență.

c. Tratamentul la domiciliu (auto-administrarea)

Informațiile privitoare la utilizarea acestui medicament pentru tratamentul la domiciliu / auto-administrarea sunt limitate.

Riscurile potențiale asociate cu tratamentul la domiciliu (auto-administrarea) sunt legate de manipularea și administrarea medicamentului, precum și de tratamentul reacțiilor adverse, în primul rând a celor de hipersensibilitate.

Pacienții trebuie informați despre primele semne ale reacțiilor de hipersensibilitate. Decizia dacă un pacient este potrivit pentru tratamentul la domiciliu/auto-administrare se ia de către medicul curant care va asigura instruirea adecvată.

Deoarece utilizarea acestui medicament pentru tratamentul la domiciliu/auto-administrarea sunt limitate, este recomandată administrarea sub supraveghere medicală.

Deoarece informațiile despre utilizarea acestui medicament pentru tratamentul la domiciliu/ auto-administrare sunt limitate, este recomandată și administrarea următoarelor doze sub supraveghere medicală (vezi capitolul III.a. Doze și mod de administrare).

d. Agenți transmisibili

Vaccinarea adecvată (hepatita A și B), trebuie avută în vedere la pacienții care primesc cu regularitate/în mod repetat inhibitori ai proteinazei derivați din plasmă umană.

e. Fumatul

Fumul de tutun este un factor important de risc pentru dezvoltarea și progresia emfizemului.

Se recomandă ferm întreruperea fumatului și evitarea fumului de tutun din mediul ambiant.

f. Conținutul de sodiu - Informații pentru pacienții care necesită dietă hiposodată

- IA1PU 1000 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă conține aproximativ 37 mg (1,6 mmoli) sodiu per flacon, echivalent cu 1,9% din cantitatea maximă de sodiu recomandată zilnic pentru un adult.
- 4000 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă conține aproximativ 149 mg (6,5 mmoli) sodiu per flacon echivalentă cu 7,4% din cantitatea maximă de sodiu recomandată zilnic pentru un adult.
- 5000 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă conține aproximativ 186 mg (8,1 mmoli) sodiu per flacon echivalent cu 9,3% din cantitatea maximă de sodiu recomandată zilnic pentru un adult.

g. Interacțiuni cu alte medicamente sau alte forme de interacțiuni

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

h. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu au fost efectuate studii la animale privind efectele IA1PU asupra funcției de reproducere, iar siguranța utilizării sale pe durata sarcinii la om nu a fost stabilită în studii clinice controlate. Deoarece inhibitorul alfa1 proteinazei este o proteină umană endogenă, se consideră puțin probabil

ca acesta să aibă un efect nociv asupra fătului atunci când este administrată în dozele recomandate. Cu toate acestea, IA1PU trebuie administrată cu precauție la femeile gravide.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă IA1PU /metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Excreția în lapte a inhibitorului alfa1 proteinazei umane nu a fost studiată la animale. Trebuie luată decizia fie de a continua/întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu IA1PU, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu inhibitor al alfa1 proteinazei umane pentru femeie.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii la animale privind efectele IA1PU asupra fertilității, iar efectele sale asupra fertilității la om nu au fost stabilite în studii clinice controlate. Deoarece inhibitorul alfa1 proteinazei umane este o proteină umană endogenă, nu se anticipează reacții adverse asupra fertilității atunci când este administrat în dozele recomandate.

VI. Monitorizarea tratamentului

La inițierea tratamentului este recomandată o evaluare inițială care să cuprindă HRCT toracic, probe complexe respiratorii (în cazul în care aceasta nu este accesibilă se recomandă cel puțin spirometrie și DLCO), proba de efort (cel puțin test de mers 6 minute). Se va adăuga un istoric amănunțit al bolii, istoricul de fumat (fumatul activ contraindică terapia de augmentare), precum și istoric legat de vaccinare. Înainte de inițierea tratamentului se recomandă vaccinare pentru hepatita A și B.

- Monitorizarea pe durata tratamentului se va face cel puțin anual (în cazul în care starea clinică o cere poate fi mai frecventă) și va consta în spirometrie, test de mers. Deși nu este apanajul secțiilor de pneumologie, evaluarea minuțioasă a funcției hepatice (cu analize de laborator și fibroscan) în clinică dedicată este recomandată anual. Nu se recomandă repetarea CT toracic altfel decât atunci când situația clinică o impune. Se va recomanda anual vaccinare împotriva gripei, precum și cu vaccinul pneumococic conjugat și neconjugat, conform recomandărilor în vigoare.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul contrar indicației medicale.

Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței la tratament sau a lipsei complianței.

Refuzul pacientului de a efectua investigațiile necesare monitorizării bolii (vezi paragraful monitorizare).

VIII. Prescriptori

Tratamentul va fi inițiat, continuat și urmărit de medici specialiști pneumologi.

Evaluarea și decizia terapeutică pentru pacient trebuie efectuată de către un cadru medical cu experiență în managementul deficitului de Alfa 1 Antitripsină.

a. Modalități de prescriere

Medicul curant va întocmi un dosar care va conține următoarele informații:

1. Istoricul pacientului – cu detalii asupra criteriilor de includere / excludere
2. Confirmarea diagnosticului: valoarea plasmatică și genotipare, fenotipare sau secvențiere genică
3. Raport CT
4. Explorare funcțională respiratorie (minim spirometrie și DLCO), teste de mers
5. Alte investigații care să certifice îndeplinirea criteriilor de includere/excludere;

6. Declarație de consimțământ informat a pacientului privind tratamentul recomandat (anexa nr 1)*;
7. Formular de evaluare a pacientului cu Deficit de Alfa 1 Antitripsină (anexa nr 2)

*Consimțământul informat este obligatoriu la inițierea tratamentului.

Consimțământul informat este obligatoriu și în timpul tratamentului dacă pacientul este luat în evidența medicului curant.

Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat, care face parte integrantă din dosarul pacientului.

Anexa nr 1

CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT AL PACIENTULUI CU DEFICIT DE ALFA-1 ANTITRIPSINĂ

Subsemnatul/Subsemnata..... CNP.....

Domiciliat/ă în localitatea, Str....., nr, bl....., sc, et, ap, sector/județ, telefon,

având diagnosticul de declar
că sunt de acord să urmez tratamentul cu inhibitor al alfa1 proteinazei umane.

Ați fost diagnosticat/diagnosticată de către medicul dumneavoastră curant cu **deficit de alfa-1 antitripsină**. Aceasta este o boală cronică, genetică, caracterizată prin pierderea precoce a structurii pulmonare, cu apariția degradării precoce, a simptomelor respiratorii (tuse, respirație grea, infecții și agravări periodice), și a insuficienței respiratorii, mai ales la pacienții fumători sau la cei cu expunere semnificativă la noxe respiratorii.

Această boală are nevoie de multe teste pentru a obține un diagnostic corect și necesită urmărire permanentă. Pentru diagnosticul acestei boli este necesară testarea valorii plasmatică a alfa-1 antitripsinei, precum și genotiparea, fenotiparea sau secvențiere genică. Doar anumite variante genetice ale bolii pot beneficia de tratament specific. Pentru evaluarea bolii se folosesc adesea computerul tomograf cu înaltă rezoluție, explorarea funcțională respiratorie complexă (inclusiv cu factor de transfer prin membrana alveolo-capilară), testul de mers 6 minute. Există posibilitatea să aveți și boală de ficat asociată deficitului de alfa-1 antitripsină. În acest sens, evaluarea în secție de gastroenterologie este necesară pe parcursul bolii.

Fiecare pacient diagnosticat cu această boală are o evoluție unică a bolii: cu perioade de stabilitate, alții cu agravare rapidă a bolii sau cu agravare lentă în timp. Esențial pentru a încetini evoluția bolii este oprirea definitivă a fumatului, alte atitudini de dorit sunt vaccinarea antigripală, antipneumococică, antihepatită A și B, și antiSARS-CoV2, menținerea unei greutate adecvate, efectuarea constantă a efortului fizic în limita toleranței. Controalele medicale periodice (anual sau ori de câte ori aveți nevoie) sunt necesare, iar medicația inhalatorie este deseori recomandată și trebuie continuată. Dacă oxigenarea dumneavoastră ajunge la un nivel inacceptabil, medicul dumneavoastră poate considera necesar să vă suplimenteze nivelul de oxigen prin oxigenoterapie cronică la domiciliu. Boala dumneavoastră poate evolua sever și poate necesita, la un moment dat, transplant pulmonar.

Medicamentul despre care discutăm în acest consimțământ a fost dovedit eficient în această boală, el putând stopa sau încetini declinul bolii, prelungi viața și îmbunătăți calitatea vieții.

Pentru a putea lua acest medicament trebuie să cunoașteți riscurile și beneficiile pentru a putea lua o decizie în cunoștință de cauză. Acest proces este cunoscut sub denumirea de “consimțământ exprimat în cunoștință de cauză”.

Citiți cu atenție informațiile și discutați-le cu oricine doriți. Această persoană poate fi o rudă sau un prieten apropiat. Dacă aveți întrebări, adresați-vă medicului pneumolog sau asistentei medicale specializate.

Odată ce veți fi informat despre riscurile și beneficiile acestui tratament și despre analizele și controalele necesare pentru a putea beneficia în continuare de el, veți fi rugat să semnați acest formular de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză pentru a vă putea include în program.

Decizia dumneavoastră de a lua acest tratament este voluntară. Acest lucru înseamnă că puteți urma acest tratament dacă doriți sau puteți să refuzați dacă nu doriți. Acordul sau refuzul de a urma acest tratament prin program nu vă va afecta îngrijirea medicală. De asemenea, puteți opri tratamentul și activitățile legate de el în orice moment, fără justificare. Dacă alegeți să nu urmați acest tratament puteți discuta cu medicul dumneavoastră despre îngrijirea medicală obișnuită sau despre alte tratamente pentru **deficitul de alfa-1 antitripsină**.

Dacă, în orice moment în timpul tratamentului, manifestați orice simptome neobișnuite, vă rugăm să vă adresați medicului pneumolog sau asistentei specializate.

Este posibil ca pe parcursul tratamentului să aflăm lucruri noi pe care trebuie să le cunoașteți. De asemenea, putem afla eventualele motive pentru care ați putea opri tratamentul. În acest caz, veți fi informat cu privire la orice date noi. Puteți decide, apoi, dacă doriți să luați în continuare tratamentul. Medicul pneumolog poate decide oprirea tratamentului din orice motiv justificat. Iată câteva exemple de motive pentru care ar trebui să întrerupeți tratamentul:

- Tratamentul nu este eficient
- Continuarea administrării tratamentului ar fi nocivă pentru dumneavoastră
- Nu respectați instrucțiunile
- Rămâneți însărcinată
- Programul National este anulat

Dacă hotărâți să opriți tratamentul și controalele necesare, trebuie să comunicați acest lucru medicului pneumolog.

Tratamentul prescris prin acest program se numește inhibitor al alfa 1 proteinazei umane. Denumirea comercială a medicamentului este Respreeza. Medicamentul se regăsește sub formă de pulbere, în flacoane de 1000, 4000 sau 5000 mg pulbere ce urmează să fie reconstituită cu 20 ml solvent. Tratamentul se administrează exclusiv prin perfuzie intravenoasă lentă, sub supraveghere medicală,

iar frecvența administrării perfuziei este săptămânală. Cantitatea de pulbere care vi se va administra în cadrul unei perfuzii depinde de greutatea dumneavoastră corporală (60 mg/kg corp).

Tratamentul acesta trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști pneumologi.

Informațiile privitoare la utilizarea acestui medicament pentru tratamentul la domiciliu/auto-administrarea sunt limitate. Riscurile potențiale asociate cu tratamentul la domiciliu (auto-administrarea) sunt legate de manipularea și administrarea medicamentului, precum și de tratamentul reacțiilor adverse, în primul rând a celor de hipersensibilitate. Deoarece utilizarea acestui medicament pentru tratamentul la domiciliu/auto-administrarea sunt limitate, este recomandată administrarea sub supraveghere medicală.

Tratamentul se administrează pe o perioadă nedefinită. În caz de reacții adverse, dacă tratamentul va fi considerat inefficient sau nu va putea fi tolerat, atunci tratamentul se oprește.

Se contraindică acest medicament dacă aveți sub 18 ani, hipersensibilitate la inhibitorul alfa1 proteinazei umane, sau la oricare dintre excipienți, precum și la cei cu deficit de IgA cu anticorpi cunoscuți împotriva IgA. Nu veți primi acest medicament decât dacă ați oprit fumatul pentru o perioadă de cel puțin 6 luni și dacă veți susține sevrarea fumatului.

Reacții adverse posibile:

- **Hipersensibilitate**

Pot să apară reacții de hipersensibilitate, inclusiv la pacienții care au tolerat un tratament anterior cu inhibitor al alfa1 proteinazei umane. Medicația poate conține urme de IgA. Pacienții cu deficit selectiv sau sever de IgA pot dezvolta anticorpi împotriva IgA și, prin urmare, au un risc mai mare de a dezvolta reacții de hipersensibilitate și anafilactice potențial severe. Reacțiile suspectate de tip alergic sau anafilactic pot necesita întreruperea imediată a perfuziei, în funcție de natura și severitatea reacției. În caz de șoc, trebuie administrat tratamentul medical de urgență.

- Reacții adverse frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) pot fi: amețeală, durere de cap, respirație grea, greață.
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) sunt reacțiile de tip hipersensibilitate, erupții cutanate, bufeuri, amorțeli.
- Foarte rare ($< 1/10000$) sunt: reacții anafilactice, durere toracică, febră, frison, transpirații excesive, mâncărimi ale pielii.
- Cu frecvență necunoscută s-au raportat: umflături la nivelul ochilor, buzelor, feței, durere la nivelul ganglionilor limfatici.

Orice reacție adversă suspectată trebuie discutată cu medicul dumneavoastră curant, care poate decide (sau nu) oprirea tratamentului.

Alte atenționări:

Agenți transmisibili

Măsurile standard pentru prevenirea infecțiilor rezultate din utilizarea medicamentelor preparate din sânge sau plasmă umană includ selecția donatorilor, screening-ul donărilor individuale și al

rezervelor de plasmă pentru identificarea markerilor specifici de infecție și includerea în procesul tehnologic a unor etape eficiente pentru inactivarea/îndepărtarea virusurilor. În ciuda acestor măsuri, atunci când sunt administrate medicamente preparate din sânge sau plasmă umană, posibilitatea transmiterii agenților infecțioși nu poate fi exclusă în totalitate. Aceasta se aplică, de asemenea, virusurilor necunoscute sau celor nou-apărute, precum și altor agenți patogeni. Măsurile luate sunt considerate eficiente pentru virusurile încapsulate cum este virusul imuno-deficienței umane (HIV), virusul hepatitei B (VHB) și virusul hepatitei C (VHC), precum și pentru virusurile neîncapsulate cum sunt virusul hepatitei A (VHA) și parvovirusul B19.

Vaccinarea adecvată (hepatita A și B), trebuie avută în vedere la pacienții care primesc cu regularitate/în mod repetat inhibitori ai proteinazei derivați din plasmă umană

Sarcina

Nu au fost efectuate studii la animale privind efectele inhibitorului alfa1 proteinazei umane asupra funcției de reproducere, iar siguranța utilizării sale pe durata sarcinii la om nu a fost stabilită în studii clinice controlate. Deoarece inhibitorul alfa1 proteinazei este o proteină umană endogenă, se consideră puțin probabil ca medicația să aibă un efect nociv asupra fătului atunci când este administrată în dozele recomandate. Cu toate acestea, inhibitorul alfa1 proteinazei umane trebuie administrată cu precauție la femeile gravide.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă inhibitorului alfa1 proteinazei umane/metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Excreția în lapte a inhibitorului alfa1 proteinazei umane nu a fost studiată la animale. Trebuie luată decizia fie de a continua/întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu inhibitorului alfa1 proteinazei umane, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu inhibitor al alfa1 proteinazei umane pentru femeie.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii la animale privind efectele inhibitorului alfa1 proteinazei umane asupra fertilității, iar efectele sale asupra fertilității la om nu au fost stabilite în studii clinice controlate. Deoarece inhibitorul alfa1 proteinazei umane este o proteină umană endogenă, nu se anticipează reacții adverse asupra fertilității atunci când este administrat în dozele recomandate

Monitorizarea pe durata tratamentului se va face cel puțin anual (în cazul în care starea clinică o cere poate fi mai frecventă) și va consta în spirometrie, test de mers. Deși nu este apanajul secțiilor de pneumologie, se recomandă evaluare minuțioasă a funcției hepatice (cu analize de laborator și fibroscan) în clinică dedicată este recomandată anual. Nu se recomandă repetarea CT toracic altfel decât atunci când situația clinică o impune. Se va recomanda anual vaccinare împotriva gripei, precum și cu vaccinul pneumococic conjugat și neconjugat, conform recomandărilor în vigoare.

Am fost informat asupra importanței și consecințelor administrării acestei terapii.

Am fost informat că există o probabilitate ca tratamentul să nu fie eficace.

Declar că sunt de acord cu instituirea acestui tratament și cu toate examenele clinice și de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.

Declar că sunt de acord să urmez instrucțiunile medicului, să răspund la întrebări și să semnez în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

Mă oblig să anunț medicul curant în cazul în care trebuie să iau alte medicamente decât cele prescrise de acesta.

Declar că sunt de acord cu întreruperea tratamentului în cazul apariției reacțiilor adverse care nu pot fi gestionate prin reducerea dozelor sau lipsei de răspuns terapeutic.

Medicul specialist care a recomandat tratamentul
.....

Unitatea sanitară unde se desfășoară monitorizarea tratamentului
.....

Vă rugăm să răspundeți la întrebările de mai jos încercuind răspunsul potrivit:

1. Ați discutat cu medicul curant despre tratamentul pe care îl veți urma?
DA / NU
2. Ați înțeles care sunt beneficiile și riscurile acestui tratament?
DA / NU
3. Sunteți de acord să urmați acest tratament?
DA / NU
4. Ați înțeles că reacțiile adverse ale acestui tratament (cum ar fi greața, dispneea, amețeala, reacțiile alergice, precum cele de hipersensibilitate, anafilactice, urticarie) pot avea consecințe asupra sănătății dumneavoastră și pot impune oprirea tratamentului?
DA / NU

În cazul în care aveți reacții adverse puteți suna la medicul curant Dr.

Tel..... sau la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor
Medicale Adresa: Str. Aviator Sănătescu 48, Sector 1, București, Cod 011478, Tel: 021-317.11.00;
021-317.11.01; 021-317.11.02; 021-317.11.04; 021-316.10.79; 0757.117.259. Fax: 021-316.34.97
Email: adr@anm.ro

Nume și prenume pacient Data

Semnătură pacient

Nume și prenume medic Data

Semnătură și parafa medic

Anexa nr. 2**Formular de evaluare pacient cu modificare genetică DAAT (Deficit de Alfa1 AntiTripsina)**

Din punct de vedere al istoricului, în cazul evaluării inițiale se va insista pe momentul diagnostic și antecedente.

În cazul reevaluarilor, se va insista asupra modificărilor survenite de la ultima evaluare.

Nume..... Prenume.....

CNP.....

Număr de telefon..... Număr de telefon 2

Adresa.....

Adresa e-mail.....

Genotip/fenotip identificat..... Valoare plasmatică.....

Data identificării..... Data ultimei evaluări:

Vârsta primelor simptome și manifestările

.....
.....
.....

Diagnostice pulmonare cunoscute

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Exacerbări în ultimul an:

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Tratament actual

RESPREEZA: INHIBITOR DE ALFA 1 PROTEINAZĂ UMANĂ

Data administrării Număr lot produs administrat

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Istoric fumat..... Număr PA.....

Sevrat.....

Istoric noxe

.....
.....
.....
.....

Istoricul afecțiunilor concomitente (inclusiv hepatice – se vor atașa analize și fibroscan)

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Tratament concomitent

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Simptome curente

.....
.....
.....
.....

Modificări clinice semnificative (BMI=....., SaO2=....., AV=.....)

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Spirometrie (opțional pletismografie, tlco) (se vor atașa)

.....
.....
.....
.....

6MWT (se va atașa)

.....
.....
.....
.....

CT toracic (se va ataşa rezultatul) – doar pentru prima evaluare

.....
.....
.....
.....

Gazometrie (dacă este necesară; în acest caz se va ataşa)

.....
.....
.....
.....

CAT

mMRC

Opţionale (Analize/ecocardiografie/ CT/ecografie abdominală; se vor ataşa)

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Istoric vaccinal, cu data aproximativă a ultimei vaccinări:

Antigripal.....
.....

Antipneumococic:.....
.....

Antihepatită A și B
.....
.....

AntiSARS COV-2
.....
.....

Data

Medic

”

9. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 288 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 289 cod (L01EK03): DCI TIVOZANIBUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 289 cod (L01EK03): DCI TIVOZANIBUM

I. Indicația terapeutică – Carcinom celular renal:

TIVOZANIB este indicat în tratamentul de primă linie la pacienții adulți cu carcinom renal (renal cell carcinoma RCC) în stadiu avansat și la pacienții adulți netratați anterior cu inhibitori ai căii VEGFR și mTOR, în caz de progresie a bolii după un tratament anterior cu citokine pentru RCC în stadiu avansat.

II. Criterii de includere în tratament

- vârsta ≥ 18 ani
- diagnostic de carcinom renal non-urotelial, confirmat histologic, stadiul avansat (sunt eligibile toate tipurile histologice de carcinom renal, cu excepția celor uroteliale)
- pacienți cu stadiu avansat (boala recidivată/metastatică):
 - care nu au primit tratament sistemic anterior cu VEGFR și mTOR
 - după tratament anterior cu citokine (interferon și/sau interleukina-2)
- status de performanță ECOG – 0, 1 sau 2
- funcție hematologică, renală și hepatică adecvate (în opinia medicului curant)

III. Criterii de excludere

- pacienți cu status de performanță > 2
- tratament anterior cu inhibitori VEGFR sau mTOR
- pacienți cu funcție biologică alterată (în opinia medicului curant)
- pacienți cu afecțiuni gastro-intestinale cunoscute, ce afectează absorbția medicamentului pe cale orală
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- insuficiența hepatică severă

IV. Doza și mod de administrare:

Doza recomandată de tivozanib este de 1340 micrograme o dată pe zi, timp de 21 zile, cu o pauză de 7 zile, pentru a efectua un ciclu de tratament complet de 4 săptămâni.

Nu trebuie administrată mai mult de o doză de Tivozanib pe zi.

Tivozanib trebuie administrat pe cale orală. Tivozanib poate fi luat cu sau fără alimente. Capsulele trebuie să fie înghițite întregi cu un pahar de apă și nu trebuie deschise.

Nu se administrează concomitent cu preparate din plante ce conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*)

Apariția unor reacții adverse poate impune întreruperea temporară și/sau scăderea dozei de tivozanib.

În cazul omiterii unei doze, nu trebuie administrată o doză de substituție pentru a compensa doza uitată. Următoarea doză trebuie administrată la următorul moment stabilit anterior, conform schemei.

În cazul în care pacientul prezintă vărsături, nu trebuie să utilizeze o doză de substituție; următoarea doză trebuie administrată la următorul moment stabilit anterior, conform schemei.

În cazul în care este necesară reducerea dozei, doza de tivozanib poate fi scăzută la 890 micrograme o dată pe zi, cu schemă normală de tratament de 21 zile cu doză zilnică, urmată de o perioadă de pauză de 7 zile.

Modificările recomandate ale dozei de Tivozanib în caz de apariție a reacțiilor adverse – se găsesc în RCP-ul produsului (rezumatul caracteristicilor produsului).

Durata tratamentului- până la progresia bolii sau până la o toxicitate inacceptabilă, precum și în cazul refuzului pacientului de a continua terapia.

V. Monitorizarea tratamentului:

Evaluare pre-terapeutică:

- Hemoleucograma cu formula leucocitară, transaminaze serice (GOT, GPT)
- Alte analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; proteine serice; fosfatază alcalină; electroliți)
- Examen sumar de urină/efectuarea de bandelete pentru determinarea proteinuriei
- Evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie)
- Evaluare imagistică (ex CT torace, abdomen și pelvis; +/- scintigrafie osoasă – dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni)

Monitorizarea răspunsului la tratament și a toxicității:

- Evaluare imagistică – la intervale regulate pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament (între 2 și maxim 6 luni, ideal la fiecare 2-3 luni)
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare și periodicitatea acestora
- Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul

curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului

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

- Eșecul tratamentului (pacienții cu progresie radiologică/deteriorare clinică)
- Efecte secundare (toxice) nerecuperate
- Decizia medicului
- Dorința pacientului de a întrerupe tratamentul

VII. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

Hipertensiune arterială

În studiile clinice cu tivozanib, a apărut hipertensiune arterială (inclusiv hipertensiune arterială severă persistentă). La aproximativ o treime din pacienți, hipertensiunea arterială a apărut în primele 2 luni de tratament. Tensiunea arterială trebuie să fie controlată cu atenție înainte de inițierea tratamentului cu tivozanib. În timpul tratamentului, pacienții trebuie monitorizați pentru hipertensiune arterială și tratați, dacă este necesar, cu medicamente anti-hipertensive, conform practicilor medicale standard. În caz de hipertensiune arterială persistentă, în ciuda tratamentului anti-hipertensiv, doza de tivozanib trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt și re-inițiat cu o doză mai mică după ce tensiunea arterială este controlată, conform evaluării clinice. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare în cazurile de hipertensiune arterială severă persistentă, sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă sau alte complicații ale hipertensiunii arteriale. Totuși, pacienții cărora li se administrează medicamente anti-hipertensive trebuie monitorizați pentru hipotensiune arterială atunci când tivozanibul este întrerupt temporar sau permanent.

Evenimente tromboembolice arteriale

În studiile clinice cu tivozanib, au apărut evenimente tromboembolice arteriale (ETA). Factorii de risc pentru ETA includ bolile maligne, vârsta > 65 ani, hipertensiune arterială, diabet zaharat, fumat, hipercolesterolemie și boală tromboembolică preexistentă. Tivozanib nu a fost studiat la pacienții care au prezentat un ETA în cele 6 luni anterioare inițierii studiului clinic. Tivozanib trebuie utilizat cu prudență la pacienții care prezintă risc sau care au prezentat astfel de evenimente (cum ar fi infarct miocardic, accident vascular cerebral).

Evenimente tromboembolice venoase

În studiile clinice cu tivozanib, au fost raportate evenimente tromboembolice venoase (ETV) incluzând embolia pulmonară și tromboza venoasă profundă. Factorii de risc pentru ETV includ intervenții chirurgicale majore, traume multiple, ETV preexistente, vârsta înaintată, obezitate, insuficiență cardiacă sau respiratorie și imobilitate prelungită. Tivozanib nu a fost studiat la pacienții care au prezentat un ETV în cele 6 luni anterioare inițierii studiului clinic. Decizia privind tratamentul, în special la pacienții care prezintă risc de ETV, trebuie să se bazeze pe evaluarea individuală a raportului beneficiu/risc.

Insuficiență cardiacă

În studiile clinice cu tivozanib utilizat în monoterapie pentru tratarea pacienților cu CCR, a fost raportată insuficiență cardiacă. Semnele sau simptomele insuficienței cardiace trebuie monitorizate periodic pe durata tratamentului cu tivozanib. Abordarea evenimentelor de insuficiență cardiacă

poate necesita întreruperea temporară sau permanentă a terapiei și/sau scăderea dozei de tivozanib, plus tratamentul cauzelor principale potențiale ale insuficienței cardiace, de exemplu hipertensiune arterială.

Hemoragie

În studiile clinice cu tivozanib, au fost raportate evenimente hemoragice. Tivozanib trebuie utilizat cu prudență la pacienții care prezintă risc sau au antecedente de sângerare. În cazul în care orice sângerare necesită intervenție medicală, tratamentul cu tivozanib trebuie întrerupt temporar.

Proteinurie

Proteinuria a fost raportată în studiile clinice cu tivozanib. Se recomandă monitorizarea proteinuriei înainte de inițierea tratamentului și periodic pe parcursul tratamentului. Pentru pacienții care prezintă proteinurie de grad 2 ($> 1,0-3,4$ g/24 ore) sau grad 3 ($\geq 3,5$ g/24 ore), doza de tivozanib trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt temporar. În cazul în care pacienții dezvoltă proteinurie de grad 4 (sindrom nefrotic), tratamentul cu tivozanib trebuie întrerupt permanent. Factorii de risc pentru proteinurie includ hipertensiunea arterială.

Hepatotoxicitate

În studiile clinice cu tivozanib, au fost raportate creșteri ale valorilor serice ale ALT, AST și bilirubinei. Majoritatea creșterilor valorilor serice ale AST și ALT nu au fost însoțite de creșteri concomitente ale valorilor bilirubinemiciei. Valorile AST, ALT, bilirubinei și fosfatazei alcaline trebuie monitorizate înainte de inițierea tratamentului și periodic pe parcursul tratamentului cu tivozanib, din cauza riscului potențial de hepatotoxicitate.

Tivozanib nu se recomandă la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată trebuie tratați doar cu o capsulă de tivozanib de 1340 micrograme o dată la două zile, deoarece pot prezenta un risc crescut de reacții adverse din cauza expunerii mari induse de doza de 1340 micrograme administrată în fiecare zi. Nu este necesară ajustarea dozei atunci când se administrează tivozanib la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Tivozanib trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată, cu monitorizarea atentă a tolerabilității.

Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă

În studiile clinice, un singur caz de sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR) a fost confirmat după tratamentul cu tivozanib. SEPR este o tulburare neurologică ce se poate manifesta prin cefalee, convulsii, letargie, confuzie, orbire și alte tulburări de vedere și neurologice. Poate să apară hipertensiune arterială ușoară până la severă. Diagnosticul de SEPR se confirmă prin imagistică prin rezonanță magnetică (IRM). Tratamentul cu tivozanib trebuie întrerupt permanent la pacienții ce prezintă semne sau simptome ale SEPR. Siguranța re-inițierii tratamentului cu tivozanib la pacienții cu antecedente de SEPR nu este cunoscută și trebuie utilizat numai cu prudență la acești pacienți.

Prelungire a intervalului QT

În studiile clinice cu tivozanib, a fost raportată prelungirea intervalului QT. Prelungirea intervalului QT poate determina un risc crescut de aritmii ventriculare. Se recomandă utilizarea tivozanibului cu prudență la pacienții cu antecedente de prelungire a intervalului QT sau alte afecțiuni cardiace pre-existente și la cei cărora li se administrează alte medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT. Se recomandă monitorizarea inițială și periodică a electrocardiogramelor și menținerea valorilor electroliților (de exemplu calciu, magneziu, potasiu) în limitele normale.

Perforație/fistulă gastrointestinală

Se recomandă monitorizarea periodică a simptomelor de perforație sau fistulă gastrointestinală pe parcursul tratamentului cu tivozanib și utilizarea cu prudență a tivozanibului la pacienții cu risc de perforație sau fistulă GI.

Complicații ale procesului de cicatrizare (vindecare a rănilor)

Din motive de prudență, se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu tivozanib la pacienții supuși unor proceduri chirurgicale majore. Decizia de reluare a tratamentului cu tivozanib după intervenția chirurgicală trebuie să se bazeze pe evaluarea clinică a procesului adecvat de cicatrizare (vindecarea rănilor).

Hipotiroidism

În studiile clinice cu tivozanib, a fost raportat hipotiroidism. S-a observat că hipotiroidismul apare oricând în timpul tratamentului cu tivozanib, dezvoltându-se încă din primele două luni de la inițierea tratamentului. Factorii de risc pentru hipotiroidism includ antecedente de hipotiroidism și utilizarea medicamentelor anti-tiroidiene. Funcția tiroidei trebuie monitorizată înainte de inițierea tratamentului și periodic pe parcursul tratamentului cu tivozanib. Hipotiroidismul trebuie tratat conform practicilor medicale standard.

Vârstnici

Disfonia, diarea, oboseala, scăderea în greutate, scăderea apetitului alimentar și hipotiroidismul au apărut mai frecvent la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani. Profesiuniști din domeniul sănătății trebuie să fie conștienți că pacienții vârstnici pot prezenta risc crescut de reacții adverse.

Tartrazină

Capsulele Fotivda 890 micrograme conțin tartrazină (E102) care poate provoca reacții alergice.

Anevrisme și disecții arteriale

Utilizarea inhibitorilor căii FCEV la pacienți cu sau fără hipertensiune arterială poate favoriza formarea de anevrisme și/sau disecții arteriale. Înainte de începerea administrării Fotivda, acest risc trebuie luat cu atenție în considerare la pacienții cu factori de risc precum hipertensiune arterială sau antecedente de anevrism.

VIII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnați.”

10. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 289 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 290 cod (L01XC37): DCI POLATUZUMAB VEDOTIN cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 290 cod (L01XC37): DCI POLATUZUMAB VEDOTIN

I. Indicatia terapeutică

Polatumumab vedotin, în asociere cu bendamustină și rituximab, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL) recidivat/refractor, care nu sunt candidați pentru transplantul de celule stem hematopoietice.

II. Criterii de includere

Pacienții adulți cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL) cu boală recidivată sau refractară, după administrarea a cel puțin un regim anterior de chimioterapie sistemică.

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienții din compoziția produsului;
- Infecții active grave;
- Polatumumab vedotin nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate în perioada fertilă care nu folosesc metode contraceptive decât dacă beneficiul potențial pentru mamă depășește riscul potențial pentru făt.

IV. Tratament

- Se administrează 6 cicluri de tratament cu polatuzumab vedotin în asociere cu rituximab și bendamustina.
- Fiecare ciclu de tratament durează 21 de zile.
- Dacă pacientul nu a fost deja premedicat, premedicația cu un antihistaminic și un antipiretic trebuie administrată pacienților înainte de administrarea Polatuzumab vedotin.

Doze recomandate:

- Polatuzumab vedotin administrat intravenos, în doză de **1,8 mg/kg**, în ziua 2 a ciclului 1 și ziua 1 a ciclurilor 2-6; se recomandă să nu se depășească doza de 240 mg/ciclu
- Rituximab administrat intravenos, în doză de 375 mg/m² în ziua 1 a ciclurilor 1-6;
- Bendamustina administrat intravenos, în doză de 90 mg/m²zi, în zilele 2 și 3 ale ciclului 1 și în zilele 1 și 2 ale ciclurilor 2-6.

Doze omise sau întârziate:

Dacă ați omis o doză planificată de Polatuzumab vedotin, aceasta trebuie administrată cât mai repede posibil, iar calendarul administrării trebuie ajustat astfel încât să se mențină un interval de 21 zile între doze.

Modificări ale dozei:

Viteza de perfuzie a Polatuzumab vedotin trebuie încetinită sau perfuzia trebuie întreruptă dacă pacientul manifestă o reacție la administrarea perfuziei. Polatuzumab vedotin trebuie întrerupt imediat și definitiv dacă pacientul manifestă o reacție ce pune în pericol viața.

Modificări ale dozei de Polatuzumab vedotin în cazul neuropatiei periferice (NP)

Severitatea NP în Ziua 1 a oricărui ciclu	Modificarea dozei
Gradul 2-3	Întrerupeți dozele de Polatuzumab vedotin până la ameliorarea la un grad ≤ 1 . Dacă pacientul ajunge la un grad ≤ 1 în Ziua 14 sau înainte de Ziua 14, reîncepeți administrarea de Polatuzumab vedotin cu o doză redusă definitiv la 1,4 mg/kg. Dacă a avut loc o reducere anterioară a dozei la 1,4 mg/kg, întrerupeți administrarea Polatuzumab vedotin. Dacă pacientul nu a ajuns la un grad ≤ 1 în Ziua 14 sau înainte de Ziua 14, întrerupeți administrarea Polatuzumab vedotin.
Gradul 4	Întrerupeți administrarea Polatuzumab vedotin.

Modificări ale dozei de Polatuzumab vedotin, bendamustină și rituximab în cazul mielosupresiei

Severitatea mielosupresiei în Ziua 1 a oricărui ciclu	Modificarea dozei*
Gradul 3-4 Neutropenie	Întrerupeți tot tratamentul până când valoarea ANC revine la $> 1000/\mu\text{l}$. Dacă valoarea ANC revine la $> 1000/\mu\text{l}$ în Ziua 7 sau înainte de Ziua 7, reluați tot tratamentul fără nicio reducere suplimentară a dozelor. Dacă valoarea ANC revine la $> 1000/\mu\text{l}$ după Ziua 7: <ul style="list-style-type: none"> • reluați tot tratamentul cu o reducere a dozei de bendamustină de la 90 mg/m² la 70 mg/m² sau de la 70 mg/m² la 50 mg/m². • dacă a avut loc o reducere anterioară a dozei de bendamustină la 50 mg/m², întrerupeți tot tratamentul.
Gradul 3-4 Trombocitopenie	Întrerupeți tot tratamentul până când valoarea trombocitelor revine la $> 75000/\mu\text{l}$. Dacă valoarea trombocitelor revine la $> 75000/\mu\text{l}$ în Ziua 7 sau înainte de Ziua 7, reluați tot tratamentul fără nicio reducere a dozelor. Dacă valoarea trombocitelor revine la $> 75000/\mu\text{l}$ după Ziua 7:

	<ul style="list-style-type: none"> • reluați tot tratamentul cu o reducere a dozei de bendamustină de la 90 mg/m² la 70 mg/m² sau de la 70 mg/m² la 50 mg/m². • dacă a avut loc o reducere anterioară a dozei de bendamustină la 50 mg/m², întrerupeți tot tratamentul.
--	--

* În situația în care cauza primară este datorată limfomului, poate să nu fie necesară reducerea dozei de bendamustină.

Modificări ale dozei în cazul reacțiilor legate de perfuzie

Severitatea IRR în Ziua 1 a oricărui ciclu	Modificarea dozei
Gradul 1–3 IRR	<p>Întrerupeți perfuzia de Polatuzumab vedotin și administrați tratament de susținere.</p> <p>Pentru primul caz de wheezing grad 3, bronhospasm, sau urticarie generalizată, întrerupeți permanent Polatuzumab vedotin.</p> <p>În cazul wheezing-ului sau urticariei de grad 2 recurente, sau pentru recurența oricăror simptome de grad 3, întrerupeți permanent Polatuzumab vedotin.</p> <p>În caz contrar, la rezolvarea completă a simptomelor, perfuzia poate fi reluată la 50% din rata atinsă înainte de întrerupere. În absența reacțiilor asociate perfuziei, rata perfuziei poate creșcută în trepte cu câte 50 mg/oră la fiecare 30 minute.</p> <p>Pentru următorul ciclu, administrați în perfuzie Polatuzumab vedotin timp de 90 minute. Dacă nu apar reacții legate de perfuzie, perfuziile ulterioare pot fi administrate timp de 30 minute. Administrați premedicație pentru toate ciclurile</p>
Grad 4 IRR	<p>Întrerupeți perfuzia de Polatuzumab vedotin imediat.</p> <p>Administrați tratament de susținere.</p> <p>Întrerupeți permanent Polatuzumab vedotin.</p>

V. Întreruperea tratamentului

- Progresia bolii sub tratament sau pierderea beneficiului clinic
- Toxicitate inacceptabila
- Decizia pacientului

VI. Prescriptori

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

11. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 290 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 291 cod (L01XE31): DCI NINTEDANIBUM (OFEV) cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 291 cod (L01XE31): DCI NINTEDANIBUM (OFEV)

I. Indicații terapeutice:

Pneumopatii interstițiale difuze – fenotip fibrozant progresiv (PID-FFP) la adulți (cu excepția Fibrozei pulmonare idiopatice – Protocol terapeutic L014AE - C2-P6.20).

a. Diagnostic:

Pneumopatia interstițială difuză – fenotipul fibrozant progresiv reprezintă un grup divers de pneumopatii interstițiale difuze (PID) care au caracteristici similare din punct de vedere genetic, fiziopatologic și clinic și care sunt caracterizate de o evoluție fibrozantă, progresivă.

Acest fenotip poate fi observat în numeroase subtipuri de PID:

- Pneumonita de hipersensibilitate – forma cronică, fibrozantă;
- Pneumopatie interstițială difuză – formă nespecifică idiopatică (iNSIP), fibrozantă;
- Pneumopatie interstițială neclasificabilă, fibrozantă;
- Pneumopatie interstițială difuză cu fenomene autoimune, fibrozantă;
- Sarcoidoza cu afectare interstițială pulmonară fibrozantă, progresivă;

- Colagenozele cu afectare interstițială difuză progresivă (de exemplu: poliartrita reumatoidă, boala mixtă de țesut conjunctiv, scleroza sistemică, polimiozită/dermatomiozită, sindrom Sjogren, sindrom antisintetazic, lupusul eritematos sistemic, etc.)
- Fibroza pulmonară familială și/sau genetică;
- Fibroelastoza pleuro-pulmonară;
- Pneumopatiile interstițiale difuze fibrozante progresive induse de medicamente;
- Pneumopatiile interstițiale difuze fibrozante progresive induse de expunerea profesională (silicoză, azbestoză, etc.);
- Alte tipuri de PID fibrozante.

Diagnosticul de PID-FFP este susținut de următoarele:

- **Simptome:** de obicei pacienții acuză tuse seacă progresivă, dispnee progresivă de efort, toleranță scăzută la efort;
- **Semne clinice:** auscultația pulmonară poate pune în evidență raluri crepitante fine sau „in velcro”, anomalii articulare sau cutanate (în colagenoze), uneori hipocratism digital;
- **Serologie:** prezența autoanticorpilor circulanți poate susține un diagnostic de colagenoză;
- **Radiologie:** tomografia computerizată cu rezoluție înaltă (high resolution computed tomography, HRCT) poate evidenția leziuni de tip interstițial ce modifică arhitectura normală a plămânului:
 - opacități de tip reticular, bronșiectazii/bronșiectazii de tracțiune cu sau fără leziuni de „fagure de miere” **sau**
 - opacități de tip „geam mat”/condensare alveolară cu opacități de tip reticular și bronșiectazii/bronșiectazii de tracțiune suparaadăugate.
- **Probele funcționale respiratorii:** scăderea CVF cu raport VEMS/CVF normal sau crescut peste valoarea inferioară limită a normalului (lower limit normal, LLN), scăderea CPT, scăderea VR, scăderea factorului de transfer al CO (DLco). De obicei acestea se întâlnesc în disfuncțiile ventilatorii de tip restrictiv;
- **Proceduri suplimentare:** lavajul bronhiolo-alveolar (LBA), ecografia endobronșică cu puncție-biopsie transbronșică ganglionară, biopsia pulmonară transbronșică, criobiopsia transbronșică sau biopsia pulmonară chirurgicală, testul de mers 6 minute, testul de efort cardio-pulmonar pot fi utilizate la nevoie în stabilirea unui diagnostic de certitudine.

Discuția multidisciplinară reprezintă standardul de aur în diagnosticul PID-FFP. La aceasta participă medici specialiști pneumologi, reumatologi, radiologi și anatomo-patologi (după caz).

b. Progresivitatea fibrozei poate fi evidențiată pe unul din următoarele:

- pe HRCT – progresia leziunilor de tip fibrotic în ultimele 3-24 luni însoțită de agravarea simptomelor respiratorii (de exemplu aprecierea gradului de dispnee pe scala mMRC - modified Medical Research Council) sau scăderea CVF $\geq 5\%$ din valoarea prezisă; **SAU**
- scăderea CVF cu $\geq 10\%$ din valoarea prezisă în ultimele 3-24 de luni; **SAU**
- scăderea CVF $\geq 5\%$ din valoarea prezisă și agravarea simptomelor în ultimele 3-24 luni; **SAU**
- scăderea factorului de transfer cu $\geq 15\%$ în ultimele 3-24 de luni; **SAU**
- testul de mers 6 minute cu scăderea distanței parcurse cu >50 metri în ultimele 3-24 luni **SAU** desaturarea semnificativă (cel puțin 4%).

Evaluarea progresivității PID-FFP va fi stabilită de medicul specialist pneumolog. În cazul colagenozelor sau pneumopatiei interstițiale difuze cu fenomene autoimune progresivitatea PID-FFP va fi stabilită împreună cu medicul reumatolog.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere în tratamentul cu nintedanib (criteriul d. se aplică după caz):

- a. Adult (>18 ani);
- b. Diagnostic de pneumopatie interstițială difuză – fenotip fibrozant progresiv;
- c. Obiectivarea progresivității fibrozei;
- d. Răspunsul insuficient la tratamentul de primă linie (dacă acesta există sau este aplicabil), de exemplu:
 - tratamentul cortizonic (singur sau în asociere cu imunosupresoare) în sarcoidoză;
 - evitarea expunerii la agentul etiologic și tratament cortizonic în pneumonita de hipersensibilitate;
 - tratamentul cortizonic/imunosupresor în colagenozele cu afectare interstițială pulmonară.

2. Criterii de excludere:

- a. Intoleranță la nintedanibum sau excipienți, arahide sau soia
- b. Sarcină în evoluție sau alăptare; persoanele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepție eficient.
- c. Insuficiența hepatică moderată sau severă (Clasa Child-Pugh B, C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N)
- d. Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau boală renală terminală care necesită dializă
- e. Utilizare concomitentă cu ketoconazol, eritromicină, ciclosporină

III. Tratamentul cu nintedanibum:

Doze: Doza uzuală este de 1 cp a 150 mg de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore, fără necesitatea titrării dozei la înțierea tratamentului. Capsulele trebuie administrate cu alimente, înghițite întregi, cu apă și nu trebuie mestecate sau zdrobite.

Doza zilnică de 100 mg de două ori pe zi este recomandată a fi utilizată numai la pacienții care nu tolerează doza zilnică de 150 mg de două ori pe zi. Dacă este omisă o doză, administrarea trebuie reluată cu următoarea doză recomandată, conform programului de administrare, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară. Doza zilnică maximă recomandată de 300 mg nu trebuie depășită.

Durata tratamentului: Nintedanibum se administrează pe o perioadă nedefinită. Tratamentul va fi oprit în caz de efecte secundare semnificative care nu răspund la scăderea dozei precum sau în cazul în care medicul curant consideră că tratamentul nu este eficient.

Efecte secundare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra potențialelor efecte secundare și de a obține confirmarea în scris a acestei informări.

IV. Contraindicații:

- Hipersensibilitate la nintedanibum, excipienți, arahide sau soia;
- Insuficiența hepatică moderată și severă (Clasa Child-Pugh B sau C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N);
- Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min);
- Afecțiuni congenitale cu risc hemoragic;
- Sindroame de hipocoagulabilitate congenitale;

- Accident vascular cerebral recent;
- Ischemie miocardică acută (dacă pacientul se află în perioada de tratament cu nintedanibum se întrerupe administrarea);
- Perforația gastrică sau intestinală (nu se permite reluarea tratamentului).

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

- Monitorizarea cardiologică atentă a pacienților cu interval QT lung;
- Se oprește tratamentul cu nintedanibum înaintea oricărei intervenții chirurgicale și se poate relua după minim 4 săptămâni postoperator, dacă pacientul este considerat vindecat;
- Au fost raportate cazuri de hemoragie în perioada ulterioară punerii pe piață (inclusiv la pacienți cu sau fără tratament cu anticoagulante sau cu alte medicamente care ar putea cauza hemoragie). Prin urmare, acestor pacienți trebuie să li se administreze tratament cu nintedanibum numai dacă beneficiul prevăzut depășește riscul potential.

Tratamentul cu nintedanibum poate fi asociat cu corticosteroizi, imunosupresoare sau alte tipuri de medicamente adaptate fiecărui pacient în parte.

VI. Monitorizarea tratamentului.

Este obligația medicului curant. Ea constă în:

- Evaluare clinică și biologică (transaminaze, bilirubină, fosfataza alcalină) cel puțin o dată pe lună în primele 6 luni apoi minim o dată la trei luni;
- Evaluare funcțională respiratorie la 3-6 luni (minim spirometrie și DLco);
- Evaluare imagistică - cel puțin o dată la 2 ani prin examen HRCT.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Oprirea tratamentului cu nintedanibum:

- Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul contrar indicației medicale.
- Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței la tratament care nu răspunde la scăderea dozei sau în cazul unui efect considerat insuficient.
- Refuzul pacientului de a efectua investigațiile necesare monitorizării PID-FFP (vezi paragraful monitorizare).

VIII. Prescriptori

Tratamentul va fi inițiat, continuat și monitorizat de medicii în specialitatea pneumologie și reumatologie.

Modalități de prescriere:

Medicul curant va întocmi un dosar ce va consta în:

1. Istoricul clinic al pacientului (ce va prezenta detalii asupra criteriilor de includere / excludere);
2. Raportul HRCT însoțit de imagini pe CD sau stick de memorie;
3. Raportul anatomo-patologic (dacă este cazul);
4. Explorare funcțională respiratorie (minim spirometrie și DLco);
5. Alte investigații care să certifice îndeplinirea criteriilor de includere/excludere;
6. Declarație de consimțământ informat a pacientului privind tratamentul recomandat (Anexa nr.1)*;
7. Fișa pacientului cu PID-FFP (Anexa nr. 2).

*Consimțământul informat este obligatoriu la inițierea tratamentului, precum și pe parcursul acestuia, dacă pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat, care face parte integrantă din dosarul pacientului.

Anexa nr. 1**CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT AL PACIENTULUI CU PNEUMOPATIE INTERSTIȚIALĂ DIFUZĂ – FENOTIP FIBROZANT PROGRESIV**

Subsemnatul/Subsemnata.....
CNP.....
Domiciliat/ă în localitatea, Str....., nr, bl....., sc, et, ap, sector/județ, telefon,
având diagnosticul de declar
că sunt de acord să urmez tratamentul cu Nintedanibum.

Ați fost diagnosticat/diagnosticată de către medicul dumneavoastră curant cu **pneumopatie interstițială difuză – fenotip fibrozant progresiv (PID-FFP)**. Aceasta este o boală cronică, caracterizată prin îngroșarea/cicatrizarea țesutului pulmonar. Această îngroșare cuprinde pereții alveolelor, ceea ce îngreunează intrarea oxigenului în sânge. Oxigenul insuficient și plămânul modificat duc la respirație grea (la început mai ales la efort) și tuse seacă.

Această boală are nevoie de multe teste pentru a obține un diagnostic corect și necesită urmărire permanentă. Cele mai importante investigații sunt: computerul tomograf cu înaltă rezoluție, explorarea funcțională respiratorie complexă (inclusiv cu factor de transfer prin membrana alveolo-capilară), gazometria, testul de mers 6 minute, bronhoscopia cu lavaj bronhiolo-alveolar și chiar biopsia pulmonară (aceste investigații variază de la caz la caz).

Fiecare pacient diagnosticat cu această boală are o evoluție unică a bolii: cu perioade de stabilitate, alții cu agravare rapidă a bolii sau cu agravare lentă în timp. Sunt lucruri pe care le poți face pentru a menține starea de bine: oprirea fumatului, vaccinarea antigripală, antipneumococică și antiSARS-CoV2, menținerea unei greutate adecvate, urmărirea saturației sângelui la domiciliu cu ajutorul unui dispozitiv numit pulsoximetru (se fixează pe deget și măsoară saturația oxigenului care ar trebui să fie peste 90%). Dacă această saturație scade la valori la care medicul dumneavoastră consideră necesar, se poate suplimenta nivelul de oxigen prin oxigenoterapie cronică la domiciliu. Boala dumneavoastră poate evolua sever și poate necesita, la un moment dat, transplant pulmonar.

Medicamentul despre care discutăm în acest consimțământ a fost dovedit eficient în această boală, el putând stopa declinul bolii și prelungi viața.

Pentru a putea lua acest medicament trebuie să cunoașteți riscurile și beneficiile pentru a putea lua o decizie în cunoștință de cauză. Acest proces este cunoscut sub denumirea de “consimțământ exprimat în cunoștință de cauză”. Citiți cu atenție informațiile și discutați-le cu oricine doriți. Aceasta persoană poate fi o rudă sau un prieten apropiat. Dacă aveți întrebări, adresați-vă medicului pneumolog sau asistentei medicale specializate. Odată ce veți fi informat despre riscurile și beneficiile acestui tratament și despre analizele și controalele necesare pentru a putea beneficia în continuare de el, veți fi rugat să semnați acest formular de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză pentru a vă putea include în program. Decizia dumneavoastră de a lua acest tratament este voluntară. Acest lucru înseamnă că puteți urma acest tratament dacă doriți sau puteți să refuzați dacă nu doriți. Acordul sau refuzul de a urma acest tratament prin program nu vă va afecta îngrijirea medicală. De asemenea, puteți opri tratamentul și activitățile legate de el în orice moment, fără justificare. Dacă alegeți să nu urmați acest tratament puteți discuta cu medicul dumneavoastră despre îngrijirea medicală obișnuită sau despre alte tratamente pentru **PID-FFP**.

Dacă, în orice moment în timpul tratamentului, manifestați orice simptome neobișnuite, vă rugăm să vă adresați medicului pneumolog sau asistentei specializate.

Este posibil ca pe parcursul tratamentului să aflăm lucruri noi pe care trebuie să le cunoașteți. De asemenea, putem afla eventualele motive pentru care ați putea opri tratamentul. În acest caz, veți fi informat cu privire la orice date noi. Puteți decide, apoi, dacă doriți să luați în continuare tratamentul. Medicul pneumolog poate decide oprirea tratamentului din orice motiv justificat. Iată câteva exemple de motive pentru care ar trebui să întrerupeți tratamentul:

- Tratamentul nu este eficient
- Continuarea administrării tratamentului ar fi nocivă pentru dumneavoastră
- Nu respectați instrucțiunile
- Rămâneți însărcinată
- Programul este anulat

Dacă hotărâți să opriți tratamentul și controalele necesare, trebuie să comunicați acest lucru medicului pneumolog.

Tratamentul prescris prin acest program se numește Nintedanib. Denumirea comercială a medicamentului este Ofev. Este o capsulă gelatinoasă, moale, de culoarea piersicii cea de 100 mg și de culoare maro cea de 150 mg. Fiecare capsulă poate conține 100 mg și respectiv 150 mg de nintedanib. Tratamentul acesta trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști pneumologi sau reumatologi. Trebuie să luați acest tratament conform instrucțiunilor și nu trebuie folosit la nimic altceva.

Doza zilnică este de 150 mg de două ori pe zi. Dacă această doză nu este tolerată, se recomandă 100 mg de două ori pe zi. Nintedanibul se administrează pe o perioadă nedefinită. În caz de reacții adverse, dozele pot fi ajustate sau oprite temporar până la dispariția reacției. Dacă tratamentul cu 100 mg de două ori pe zi nu poate fi tolerat, atunci tratamentul se oprește. Capsulele trebuie luate cu alimente, înghițite întregi, cu apă și nu trebuie mestecate sau zdrobite.

Se contraindică acest medicament dacă aveți hipersensibilitate la nintedanib, arahide sau soia.

Reacții adverse posibile:

- **Reacții gășitor-intestinale:** greață, vărsături, diaree. Este importantă administrarea medicației împreună cu alimentația. Personalul medical trebuie anunțat pentru scăderea dozelor sau oprirea momentană a medicației și reintroducerea ei după dispariția simptomelor.
- **Afectarea funcției ficatului:** în cazul creșterii valorilor enzimelor de citoliză hepatică (TGO, TGP), fosfataza alcalină, gama glutamiltransferaza cu sau fără creșterea valorii bilirubinei, trebuie anunțat medicul curant și acesta va lua decizia ajustării/opririi tratamentului conform recomandărilor. Dacă aveți insuficiență hepatică doza poate fi redusă sau nu poate fi luat deloc acest medicament, în funcție de decizia medicului. Datorită acestei posibile reacții adverse sunt necesare analize ale funcției hepatice înainte de începerea tratamentului și ulterior periodic.
- **Hemoragia:** administrarea acestui medicament se poate asocia cu un risc crescut de hemoragie. Trebuie să anunțați medicul înainte de începerea tratamentului dacă luați medicamente anticoagulante (pentru “subțierea sângelui”).
- **Evenimente tromboembolice arteriale:** Se impune prudență la administrarea medicamentului dacă aveți risc cardiovascular crescut. Se poate chiar întrerupe tratamentul dacă apar semne și simptome de ischemie miocardică acută: durere sau presiune la nivelul pieptului, durere la nivelul gâtului, maxilarului, umărului, brațului, bătăi rapide ale inimii, respirație dificilă, greață, vărsături.
- **Tromboembolie venoasă:** din cauza mecanismului de acțiune al medicamentului ar putea fi un risc crescut. Anunțați medicul dacă aveți durere, umflare, înroșire, senzație de căldura la nivelul unui membru.
- **Perforații gășitor-intestinale:** din cauza mecanismului de acțiune al medicamentului ar putea fi un risc crescut de perforație gastro-intestinală. Anunțați medicul dacă ați avut o intervenție chirurgicală recentă în zona abdominală, medicamentul trebuie administrat la peste o lună. De asemenea trebuia anunțat medicul în caz de durere severă la nivelul abdomenului, febră, vărsături, rigiditate abdominală.
- **Hipertensiune arterială:** deoarece acest medicament poate crește tensiunea arterială, se recomandă măsurarea tensiunii arteriale periodic. De asemenea se impune prudență dacă aveți intervalul QTc prelungit.
- **Complicații ale vindecării plăgilor:** din cauza mecanismului de acțiune al medicamentului, vindecarea plăgilor poate fi afectată.
- **Reacții alergice:** anunțați medicul dacă aveți alergii cunoscute la soia sau arahide.

Alte atenționări:

- Poate provoca afectare fetală la om. Dacă sunteți femeie la vârsta fertilă, trebuie să evitați să rămâneți însărcinată pe perioada tratamentului prin măsuri contraceptive adecvate (inclusiv

metode contraceptive de barieră, deoarece nu a fost investigat efectul nintedanibului asupra eficacității contraceptivelor orale);

- Are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, de aceea se recomandă prudență;
- Ar putea produce trombocitopenie;
- Poate interacționa cu alte medicamente: ketoconazol, eritromicină, ciclosporină, rifampicină, carbamazepină, fenitoină, sunătoare etc. Trebuie anunțat medicul în cazul administrării altor medicamente.

Monitorizarea tratamentului se va efectua:

- Examen clinic și analize de sânge periodic conform indicațiilor;
- Probe funcționale respiratorii la interval de 3-6 luni;
- Computer tomograf de înalta rezoluție cel puțin o dată la 2 ani.

Am fost informat asupra importanței și consecințelor administrării acestei terapii.

Am fost informat că există o probabilitate ca tratamentul să nu fie eficace.

Declar că sunt de acord cu instituirea acestui tratament și cu toate examenele clinice și de laborator necesare unei conduite terapeutice eficace.

Declar că sunt de acord să urmez instrucțiunile medicului, să răspund la întrebări și să semnez în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

Mă oblig să anunț medicul curant în cazul în care trebuie să iau alte medicamente decât cele prescrise de acesta (ex ketoconazol, eritromicină, ciclosporină, rifampicină, carbamazepină, fenitoină, sunătoare etc).

Declar că sunt de acord cu întreruperea tratamentului în cazul apariției reacțiilor adverse care nu pot fi gestionate prin reducerea dozelor sau lipsei de răspuns terapeutic.

Medicul specialist care a recomandat tratamentul:

.....

Unitatea sanitara unde se desfășoară monitorizarea:

tratamentului.....

Va rugam sa răspundeți la întrebările de mai jos încercuind răspunsul potrivit:

1. Ați discutat cu medicul curant despre tratamentul pe care îl veți urma?

DA / NU

2. Ați înțeles care sunt beneficiile și riscurile acestui tratament?

DA / NU

3. Sunteți de acord sa urmați acest tratament?

DA / NU

4. Ați înțeles ca reacțiile adverse ale acestui tratament (cum ar fi greața, vărsăturile, diareea, oboseala, anorexia, durerile abdominale, fenomenele trombocite) pot avea consecințe asupra sănătății dumneavoastră și pot impune oprirea tratamentului?

DA / NU

În cazul în care aveți reacții adverse puteți suna la medicul curant Dr

.....

Tel..... sau la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor
Medicale Adresa: Str. Aviator Sănătescu 48, Sector 1, București, Cod 011478, Tel: 021-317.11.00;
021-317.11.01; 021-317.11.02; 021-317.11.04; 021-316.10.79; 0757.117.259. Fax: 021-316.34.97
Email: adr@anm.ro

Nume și prenume pacient Data

Semnătură pacient

Nume și prenume medic Data

Semnătură medic

Anexa nr. 2

Fișa Pacientului cu Pneumopatie Interstițială Difuză – Fenotip Fibrozant Progresiv

Nume Pacient		Varsta:		ani
CNP				
Adresa			<input type="checkbox"/> Urban	<input type="checkbox"/> Rural
Telefon				
Medic curant				

DIAGNOSTIC:	
Data diagnostic:	___ / ___ / ___
Deces? <input type="checkbox"/> Nu <input type="checkbox"/> Da	Data deces: ___ / ___ / ___

Date clinice:	G = ___ Kg	T = ___ cm	IMC = ___
Debutul simptomelor (luni anterior): ___			

Dispnee de efort	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da	mMRC =	Hipocratism	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da
Tuse	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da		Raluri in velcro	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da
Febra	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da		Miopatie	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da
Dureri toracice	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da		Poliartralgii	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da
Wheezing	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da		Deformari articulare	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da
Fatigabilitate	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da		Sdr. Raynaud	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da
Anxietate	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da		Eritem nodos	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da
Modificari ORL	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da		Modificari cutanate	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da
Tulburari de vedere	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da			

Antecedente familiale? <input type="checkbox"/> Nu <input type="checkbox"/> Da:	_____

Istoric fumat / noxe respiratorii / medicatieIstoric fumat Niciodata Fumator activ Ex-fumator _____ pachete-an

data start

___/___/___

data stop

___/___/___

Noxe respiratorii Nu Da: _____ Durata: _____**Medicamente folosite pe termen lung:****Medicatie cu potential toxic pulmonar?** *amiodarona, busulfan, ciclofosfamida, metotrexat, IEC, aspirina, sarurile de aur, penicilamina, nitrofurantoin, sulfasalazina, statine, droguri...**(<http://www.pneumotox.com>)* Nu Da**Pneumoalergeni**

Profesia _____ HOBBY: _____

Locuinta (in care au aparut simptomele): mucegai, inundatii, sera de flori, baie cu cada,
 perdea de dus, aer conditionat, nebulizator, pisica, perne/pilote cu pufPasari: sunteti crescator _____, aveti contact ocazional _____, ati observat simptome in contact cu
pasările sau curand dupa? _____ (porumbel, canari, papagali, gaini, rate, curcani etc)**PROFESIUNE:** textile _____, fan _____, fabricarea brânzei _____, crescator pasari _____, crescator animale
_____, pielarie/tabacarie _____, ciupercarie _____, sticlărie _____, gradinarit cu insecticide/pesticide _____,
curatenie _____, prelucrarea lemnului _____, biblioteca sau arhiva _____ *Machine operator's lung*, *culegator de ciuperci*, *enzyme/detergent*, *lucrator in malt*, *vinificatie*
(mucegai de struguri), *soareci de laborator*, *scoici*. Ocazional: *balneoterapie*, *sauna*, *compost***Serologie pneumonite (Alergeni IgG-Specifice)**

Rezultate:

Plamanul crescatorilor de pasari: Proteine serice, pene si dejectii de: perusi, porumbel, pagal**Plamanul fermierului:** *Micropolyspora faeni*, *Thermoactinomyces*
vulgaris, *Aspergillus fumigatus*, *Dermatophagoides farinae*,
 Dermatophagoides pteronyssinus, *Fungi amestec*, *Cladosporium*
herbarum, *Stachybotrys atra*, *Candida albicans*, *Alternaria alternata*

Alti alergeni: _____

Laborator		
VSH:	<input type="text"/>	PCR: <input type="text"/> HLG: <input type="text"/>
Creatinina:	<input type="text"/>	Alte: <input type="text"/>
Markeri Imunologici	efectuat	Rezultate
ACS	<input type="checkbox"/>	
Receptor solubil IL2 (Sarcoidoza)	<input type="checkbox"/>	
Ac anti MB glomerulara (Goodpasture)	<input type="checkbox"/>	
CIC (activitate boli autoimmune)	<input type="checkbox"/>	
Anti GMCSF (Proteinoza alveolara)	<input type="checkbox"/>	
Ac c-ANCA (Wegener)	<input type="checkbox"/>	
Ac p-ANCA (Churg-Strauss, PAM)	<input type="checkbox"/>	
Factor reumatoid (AR)	<input type="checkbox"/>	
Ac-anti CCP (AR)	<input type="checkbox"/>	
ANA depistaj (IF)	<input type="checkbox"/>	
Profil ANA (Imunoblot)	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> U1nRNP/Sm: (boala mixta)		<input type="checkbox"/> Jo-1: (dermatomiozita/polimiozita)
<input type="checkbox"/> Sm: (LES)		<input type="checkbox"/> Centromer: (CREST)
<input type="checkbox"/> SS-A (Ro): (Sjogren, LES)		<input type="checkbox"/> PCNA: (LES)
<input type="checkbox"/> Ro 52		<input type="checkbox"/> ds DNA: (LES)
<input type="checkbox"/> SS-B (La): (Sjogren, LES)		<input type="checkbox"/> nucleozomi: (LES)
<input type="checkbox"/> Scl-70: (Sclerodermie)		<input type="checkbox"/> histone: (LES indus medicamentos)
<input type="checkbox"/> PM/Scl: (Sclerodermie- Polimiozita/Dermatomiozita)		<input type="checkbox"/> proteina P-ribozomala: (LES)
		<input type="checkbox"/> AMA-M2
Profil Miozita (polimiozita/dermatomiozita/ sindrom antisintetaza)	<input type="checkbox"/>	

Explorari functionale

SaO₂, Spirometrie

Data efectuării	SaO ₂	CVF	VEMS	VEMS/CVF
___/___/___	___%	___ L ___%	___ L ___%	___%
___/___/___	___%	___ L ___%	___ L ___%	___%
___/___/___	___%	___ L ___%	___ L ___%	___%
___/___/___	___%	___ L ___%	___ L ___%	___%
___/___/___	___%	___ L ___%	___ L ___%	___%
___/___/___	___%	___ L ___%	___ L ___%	___%
___/___/___	___%	___ L ___%	___ L ___%	___%
___/___/___	___%	___ L ___%	___ L ___%	___%
___/___/___	___%	___ L ___%	___ L ___%	___%
___/___/___	___%	___ L ___%	___ L ___%	___%

DLCO

Data efectuării	DLCO	CPT	VR
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%

Pletismografie

Data efectuării	CPT	VR	CRF
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%

6MWT

Data efectuării	DISTANTA	SaO ₂ initial → final	Dispnee BORG initial → final	Fatigabilitate BORG initial → final
___/___/___	___ m ___%	___% → ___%	___ → ___	___ → ___
___/___/___	___ m ___%	___% → ___%	___ → ___	___ → ___
___/___/___	___ m ___%	___% → ___%	___ → ___	___ → ___
___/___/___	___ m ___%	___% → ___%	___ → ___	___ → ___
___/___/___	___ m ___%	___% → ___%	___ → ___	___ → ___
___/___/___	___ m ___%	___% → ___%	___ → ___	___ → ___

Radiografie Torace		Data efectuării: _____ / _____ / _____
<input type="checkbox"/> Opacitati reticulare bilateral	<input type="checkbox"/> Macronoduli	<input type="checkbox"/> Pleurezie
<input type="checkbox"/> Procese de condensare	<input type="checkbox"/> Micronoduli	<input type="checkbox"/> Pneumotorax
<input type="checkbox"/> Geam mat	<input type="checkbox"/> Adenopatii hilare	
Distributie/Localizare:		
Observatii:		

CT Torace		Data efectuării: _____ / _____ / _____
HRCT? <input type="checkbox"/> da (sectiuni sub 2 mm) <input type="checkbox"/> nu		
Pattern HRCT	<input type="checkbox"/> UIP	da / nu - anomalii de tip reticular da / nu - fagure de miere ± bronsectazii de tractiune da / nu - distributie predominant subpleurala si bazala da / nu - absenta caracteristicilor non UIP
	<input type="checkbox"/> UIP posibil	da / nu - anomalii de tip reticular da / nu - distributie predominant subpleurala si bazala da / nu - absenta caracteristicilor non UIP
	<input type="checkbox"/> Non-UIP	da / nu - distributie predominant in zonele pulmonare mijlocii sau superioare) da / nu - distributie predominant peribronhovasculara da / nu - anomalii ground-glass extensive (> anomaliiile reticulare) da / nu - micronoduli diseminati (predominant in lobii superiori) da / nu - chiste individuale (multiple, la distanta de zonele de fagure de miere) da / nu - aspect difuz mozaicat / air trapping (bilateral, > de 3 lobi) da / nu - procese de condensare (segmente sau lobi)
	<input type="checkbox"/> NSIP(<input type="checkbox"/> coelular / <input type="checkbox"/> fibrotic) <input type="checkbox"/> DIP <input type="checkbox"/> RB <input type="checkbox"/> OP <input type="checkbox"/> DAD <input type="checkbox"/> LIP	
	<input type="checkbox"/> Boala multichistica <input type="checkbox"/> Crazy Paving <input type="checkbox"/> Mozaic	
<input type="checkbox"/> Adenopatii mediastinale		
<input type="checkbox"/> Alt pattern	Descriere:	

Lavaj bronhiolo-alveolar Data efectuării: ____ / ____ / ____

Volum instilat _____ Volum recuperat _____

Nr. Celule _____ x 10⁶, Macrofage _____ %, Limfocite _____ %, Eozinofile _____ %, Neutrofile _____ %, Siderofage _____ %, CD4/CD8 _____ CD1 _____

Alte: _____

Scor GOLDE: 0 1 2 3 4

Concluzii:

Biopsie

- neefectuata: refuzul pacientului boala foarte severa comorbiditati
 boala usoara/stabila (nu justifica biopsia) nu este necesara (diagnostic evident)
 alt motiv: _____

efectuata: Data efectuării: ____ / ____ / ____

- TRANSBRONSICA: PULMONARA ADENOPATIE EBUS
 CRIOBIOPSIE
 MEDIASTINOSCOPIE
 BIOPSIE PULMONARA CHIRURGICALA

HISTOLOGIE:

Evaluare HTP

Data: ___/___/_____	PSAP = _____ mmHg	<input type="checkbox"/> Ecocardiografic / <input type="checkbox"/> Cateterism
Data: ___/___/_____	PSAP = _____ mmHg	<input type="checkbox"/> Ecocardiografic / <input type="checkbox"/> Cateterism
Data: ___/___/_____	PSAP = _____ mmHg	<input type="checkbox"/> Ecocardiografic / <input type="checkbox"/> Cateterism
Data: ___/___/_____	PSAP = _____ mmHg	<input type="checkbox"/> Ecocardiografic / <input type="checkbox"/> Cateterism

Comorbiditati / Complicatii / Exacerbari

Diagnostic	data diagnostic	tratament / management
	___/___/_____	
	___/___/_____	
	___/___/_____	
	___/___/_____	
	___/___/_____	
	___/___/_____	
	___/___/_____	
	___/___/_____	
	___/___/_____	
	___/___/_____	
	___/___/_____	
	___/___/_____	
	___/___/_____	
	___/___/_____	
	___/___/_____	

EVALUARE MULTIDISCIPLINARA

Data evaluare: ___/___/_____

DIAGNOSTICUL stabilit prin CONSENS:

Gradul de confidenta:

Diagnostice diferite:

Comportamentul clinic al bolii: Reversibila, autolimitanta Reversibila cu risc de
 progresie Stabila cu afectare reziduala Progresiva, ireversibila cu potential pentru
 stabilizare Progresiva, ireversibila sub tratament

Recomandari:

Investigatii suplimentare:

Monitorizare:

Tratament:

Tratament PID

OLD

 Nu / Da

data start

___/___/_____

durata (h/zi)

Reabilitare

 Nu / Da

data start

___/___/_____

data stop

___/___/_____

___/___/_____

___/___/_____

___/___/_____

___/___/_____

___/___/_____

___/___/_____

Propunere transplant?	<u>Includerea pacientului pe lista de așteptare:</u>
<input type="checkbox"/> Nu	<input type="checkbox"/> Evidențe imagistice sau histopatologice de UIP și unul dintre următoarele criterii:
<input type="checkbox"/> Da	<input type="checkbox"/> DLco < 39% din prezis
	<input type="checkbox"/> ↓ CVF > 10 % în ultimele 6 luni
	<input type="checkbox"/> Desaturare sub 88 % la 6MWT
	<input type="checkbox"/> HRCT honeycombing > 50% din parenchimul pulmonar

Medicatie recomandata (doza, reactii adverse)	Evoluție
---/---/--- Programare control ---/---/---	<input type="checkbox"/> Ameliorare <input type="checkbox"/> Stationar <input type="checkbox"/> Agravare
---/---/--- Programare control ---/---/---	<input type="checkbox"/> Ameliorare <input type="checkbox"/> Stationar <input type="checkbox"/> Agravare
---/---/--- Programare control ---/---/---	<input type="checkbox"/> Ameliorare <input type="checkbox"/> Stationar <input type="checkbox"/> Agravare
---/---/---	<input type="checkbox"/> Ameliorare <input type="checkbox"/> Stationar

<p style="text-align: right;">Programare control _ / _ / _ _ _</p>	<input type="checkbox"/> Agravare
<p>_ / _ / _ _ _</p> <p style="text-align: right;">Programare control _ / _ / _ _ _</p>	<input type="checkbox"/> Ameliorare <input type="checkbox"/> Stationar <input type="checkbox"/> Agravare
<p>_ / _ / _ _ _</p> <p style="text-align: right;">Programare control _ / _ / _ _ _</p>	<input type="checkbox"/> Ameliorare <input type="checkbox"/> Stationar <input type="checkbox"/> Agravare
<p>_ / _ / _ _ _</p> <p style="text-align: right;">Programare control _ / _ / _ _ _</p>	<input type="checkbox"/> Ameliorare <input type="checkbox"/> Stationar <input type="checkbox"/> Agravare
<p>_ / _ / _ _ _</p> <p style="text-align: right;">Programare control _ / _ / _ _ _</p>	<input type="checkbox"/> Ameliorare <input type="checkbox"/> Stationar <input type="checkbox"/> Agravare
<p>_ / _ / _ _ _</p> <p style="text-align: right;">Programare control _ / _ / _ _ _</p>	<input type="checkbox"/> Ameliorare <input type="checkbox"/> Stationar <input type="checkbox"/> Agravare

12. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 291 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 292 cod (L01XE54): DCI GILTERITINIB cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 292 cod (L01XE54): DCI GILTERITINIB

I. Indicatia terapeutică:

Leucemie Acută Mieloidă (LAM) refractară sau recidivantă cu mutație FLT3

II. Criterii de Includere:

Pacienții adulți cu leucemie acută mieloidă (LAM) refractară sau recidivantă cu mutație FLT3. Înainte de administrarea gilteritinib, pacienții cu LAM refractară sau recidivantă trebuie să aibă confirmarea unei mutații a tirozin-kinazei-3 similare FMS (FLT3) (duplicare tandem internă [internal tandem duplication, ITD] sau în domeniul tirozin-kinazei [tyrosine kinase domain, TKD]). Gilteritinib poate fi reluat pentru pacienții în urma unui transplant de celule stem hematopoietice (TCSH).

III. Contraindicații:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați.
- Insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh)

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

Tratamentul cu Gilteritinib trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea terapiilor anticanceroase și se administrează în monoterapie.

Doze

Doza inițială recomandată este de 120 mg de gilteritinib (trei comprimate a 40 mg) o dată pe zi.

În absența unui răspuns [pacientul nu a obținut remisiunea completă compozită (RCc)] după 4 săptămâni de tratament), doza poate fi crescută la 200 mg (cinci comprimate de 40 mg) o dată pe zi, dacă este tolerată sau justificată clinic.

Se recomandă continuarea tratamentului până când pacientul nu mai obține beneficii clinice Gilteritinib sau până la apariția unei toxicități inacceptabile. Răspunsul ar putea fi întârziat; prin urmare, se recomandă continuarea tratamentului timp de cel puțin 6 luni, pentru a permite obținerea unui răspuns clinic.

Recomandările privind întreruperea, reducerea și încetarea dozei de Gilteritinib la pacienții cu LMA refractară sau recidivantă :

criterii	Doza de Gilteritinib
Sindrom de diferențiere	<ul style="list-style-type: none"> • Dacă se suspectează apariția sindromului de diferențiere, administrați corticosteroizi și inițiați monitorizare hemodinamică. • Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib dacă semnele și/sau simptomele severe persistă mai mult de 48 de ore de la inițierea tratamentului cu corticosteroizi. • Reluați tratamentul cu gilteritinib la aceeași doză atunci când semnele și simptomele se ameliorează până la gradul 2^a sau un grad inferior.
Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă	<ul style="list-style-type: none"> • Oprăți tratamentul cu gilteritinib.

Interval QTcF >500 msec	<ul style="list-style-type: none"> • Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib. • Reluați tratamentul cu gilteritinib la doză redusă (80 mg sau 120 mg^b) atunci când intervalul QTcF revine până în 30 msec față de nivelul de referință sau ≤480 msec.
Interval QTcF crescut cu >30 msec la ECG în ziua 8 a ciclului 1	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmați cu ECG în ziua 9. • Dacă este confirmat, luați în considerare reducerea dozei la 80 mg.
Pancreatită	<ul style="list-style-type: none"> • Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib până la remediarea pancreatitei. • Reluați tratamentul cu gilteritinib la doză redusă (80 mg sau 120 mg^b).
Alte efecte de toxicitate de gradul 3 ^a sau mai ridicat, care se consideră asociate tratamentului.	<ul style="list-style-type: none"> • Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib până la soluționarea toxicității sau ameliorarea acesteia până la gradul 1^a. • Reluați tratamentul cu gilteritinib la doză redusă (80 mg sau 120 mg^b).
Planificarea TCSH.	<ul style="list-style-type: none"> • Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib cu o săptămână înaintea administrării regimului de condiționare pentru TCSH. • Tratamentul poate fi reluat la 30 de zile după TCSH, dacă transplantarea a avut succes, pacientul nu a avut boală acută grea contra gazdă de gradul ≥2 și a fost în RCc.^c

a. Gradul 1 este ușor, gradul 2 este moderat, gradul 3 este sever, gradul 4 poate pune viața în pericol.

b. Doza zilnică poate fi redusă de la 120 mg la 80 mg sau de la 200 mg la 120 mg.

c. RCc este definită ca rata de remisiune a tuturor RC, RCp [RC obținut cu excepția recuperării incomplete a trombocitelor (<100 x 10⁹/L)] și RCi (a obținut toate criteriile pentru RC cu excepția recuperării hematologice incomplete cu neutropenie reziduală <1 x 10⁹/L cu sau fără recuperarea completă a trombocitelor).

Nota:

Gilteritinib este destinat administrării orale. Comprimetele pot fi administrate cu sau fără alimente. Acestea trebuie înghițite întregi, cu apă, și nu trebuie rupte sau zdrobite. Gilteritinib trebuie administrat la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Dacă o doză este omisă sau nu este administrată la ora obișnuită, trebuie să administrați doza cât mai curând posibil în aceeași zi și trebuie să reveniți la programul normal în ziua următoare. Dacă apar vărsături după administrarea dozei, pacienților nu trebuie să li se mai administreze încă o doză, ci trebuie să revină la programul normal în ziua următoare.

V. Monitorizarea tratamentului și Precauții:

- Se recomandă efectuarea de teste biochimice, care să includă nivelul creatin-fosfokinazei înainte de inițierea tratamentului, în ziua 15 și lunar pe tot parcursul tratamentului.
- Se recomandă efectuarea unei electrocardiografe (ECG) înaintea inițierii tratamentului cu gilteritinib, în zilele 8 și 15 ale ciclului 1 și înaintea începerii următoarelor trei luni de tratament. Tratamentul cu gilteritinib trebuie întrerupt la pacienții care au QTcF >500 msec. Decizia de a reintroduce tratamentul cu gilteritinib după un eveniment de prelungire a QT ar trebui să se bazeze pe o analiză atentă a beneficiilor și riscurilor. Dacă tratamentul cu gilteritinib este reintrodus la o doză redusă, trebuie efectuată o ECG după ziua 15 de la administrare și înainte de începerea următoarelor trei luni de tratament.
- Dacă se suspectează apariția sindromului de diferențiere, trebuie inițiată terapia cu corticosteroizi, sub monitorizare hemodinamică, până la remediarea simptomelor. Dacă semnele și/sau simptomele severe persistă mai mult de 48 de ore de la inițierea tratamentului cu corticosteroizi, tratamentul cu gilteritinib trebuie întrerupt până când semnele și simptomele nu mai sunt severe. Tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus treptat după remediarea simptomelor și trebuie administrat cel puțin 3 zile. Simptomele sindromului de diferențiere pot să recidiveze în cazul întreruperii premature a tratamentului cu corticosteroizi.

- Dacă se suspectează apariția sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR), aceasta trebuie confirmată prin metode de imagistică medicală, preferabil prin imagistică prin rezonanță magnetică (IRM). Se recomandă întreruperea tratamentului cu gilteritinib la pacienții care dezvoltă SEPR.
- Pacienții care dezvoltă semne și simptome ce sugerează apariția pancreatitei trebuie evaluați și monitorizați. Tratamentul cu gilteritinib trebuie întrerupt și poate fi reluat la doză redusă atunci când semnele și simptomele de pancreatită au fost remediate
- Gilteritinib nu este recomandat pentru pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh), deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost evaluate pentru această populație.
- Administrarea concomitentă de inductori ai CYP3A/P-gp poate determina reducerea expunerii la gilteritinib și, în consecință, un risc de lipsă de eficacitate. Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a gilteritinib cu inductori puternici ai CYP3A4/P-gp. Se impune precauția la prescrierea concomitentă a gilteritinib și a medicamentelor puternic inhibitoare ale CYP3A, P-gp și/sau proteinei de rezistență la cancer mamar (BCRP) (cum sunt, dar fără a se limita la, voriconazol, itraconazol, posaconazol și claritromicină), deoarece acestea pot crește expunerea la gilteritinib. Trebuie luată în calcul prescrierea unor medicamente alternative, care nu inhibă puternic activitatea CYP3A, P-gp și/sau BCRP. În situațiile în care nu există alternative terapeutice satisfăcătoare, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru a observa cazurile de toxicitate pe parcursul administrării gilteritinib.
- Gilteritinib poate reduce efectele medicamentelor care ținesc receptorul 5HT2B sau receptorii nespecifici sigma. Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a gilteritinib cu aceste medicamente, cu excepția cazului în care această combinație este considerată esențială pentru îngrijirea pacientului.
- La femeile aflate la vârsta fertilă se recomandă efectuarea unui test de sarcină cu șapte zile înainte de inițierea tratamentului cu gilteritinib. Se recomandă ca femeile aflate la vârsta fertilă să utilizeze metode eficiente de contracepție (metode care asigură un risc de sarcină sub 1%) pe parcursul tratamentului și timp de 6 luni după tratament. Nu se știe dacă tratamentul cu gilteritinib poate reduce eficiența contraceptivelor hormonale și, prin urmare, femeile care folosesc contraceptive hormonale ar trebui să adauge o metodă de contracepție cu barieră. Bărbații cu potențial de reproducere trebuie sfătuiți să utilizeze metode eficiente de contracepție pe parcursul tratamentului și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză de gilteritinib. Gilteritinib nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente. Alăptarea trebuie întreruptă pe parcursul tratamentului cu gilteritinib și timp de cel puțin două luni după ultima doză.

VI. Prescriptori: tratamentul se inițiază și se continuă de către medicii în specialitatea hematologie sau oncologie clinică.”

13. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 292 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 293 cod (L04AA25-SHUa): DCI ECULIZUMABUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. . 293 cod (L04AA25-SHUa): DCI ECULIZUMABUM

Introducere

Sindroamele de *microangiopatie trombotică (MAT)* reunesc un spectru larg de afecțiuni cu manifestări clinice și histologice comune . Odată cu elucidarea mecanismelor patogenice, clasificarea clinică a MAT a fost treptat înlocuită de clasificarea etiologică, fapt ce a permis dezvoltarea unor terapii specifice.

Sindromul hemolitic uremic atipic (SHUa), mediat de defecte ale activității căii alterne a cascadei complementului, este o afecțiune genetică rară, cronică, caracterizată prin injurie endotelială severă și tromboză microvasculară, la nivel capilar și arteriolar. Din punct de vedere clinic, tromboza microvasculară determină trombocitopenie, anemie hemolitică microangiopatică și injurie de organ. Deși afectarea renală este întâlnită în majoritatea cazurilor, tabloul clinic poate fi dominat de afectare multiorgan (pulmonară, digestivă, neurologică, cardiacă).

În aproximativ 60-70% din cazuri, hiperactivarea cascadei complementului este determinată de mutații ale proteinelor reglatoare ale căii alterne sau formarea unor autoanticorpi împotriva acestor proteine. Identificarea anomaliilor genetice subiacente are importanță diagnostică și prognostică (permițând evaluarea răspunsului la tratament, riscul de recădere la oprirea tratamentului și riscul de recădere post-transplant renal)(**Tabel 1**).

Tabel 1. Anomaliile genetice și prognosticul pacienților cu SHUa asociat cu defecte ale cascadei complementului

Proteina afectată	Frecvența (%)	Rata de remisiune cu plasmafereză (%)	Rata de deces sau BCR stadiul final la 5 și 10 ani (%)	Riscul de recădere posttransplant renal (%)
Factor H	20-30	60	70-80	80-90
Proteina CFHR 1/3	6	70-80	30-40	20
MCP	10-15	Fără indicație de plasmafereză	<20	15-20
Factor I	4-10	30-40	60-70	70-80
Factor B	1-2	30	70	1 caz raportat
C3	5-10	40-50	6	40-50
Trombomodulina	5	60	60	1 caz raportat

Adaptat după Noris et al. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. NEJM 2009

Abrevieri: CFHR, complement factor H related proteins; MCP, membrane cofactor protein.

Prognosticul pacienților cu SHUa depinde de anomalia genetică subiacentă, 60-70% dintre pacienții cu mutația genei care codifică factorul H dezvoltă boală cronică de rinichi stadiul final în primul an de la diagnostic, iar până la 90% dintre aceștia prezintă recăderea bolii pe grea renală. Comparativ,

pacienții cu un defect izolat al genei ce codifică MCP (CD46, o proteină atașată suprafețelor celulare) obțin o remisiune clinică fără plasmafereză și prezintă o rată mică de recădere pe grea renală. În plus, mortalitatea acestor pacienților cu SHUa este de aproximativ 2-4% în rândul populației adulte și de 8-14% în rândul populației pediatrice.

Deși în ultimele trei decenii, terapia cu plasmă (plasmafereza sau administrarea de plasmă proaspătă congelată-PPI) a reprezentat prima linie de tratament în această afecțiune, variabilitatea răspunsului la tratament, prognosticul sever al acestor pacienți și rata mare de complicații au impus identificarea unor ținte terapeutice specifice. În anul 2011, FDA (Food and Drug Administration) a aprobat Eculizumab pentru tratamentul SHUa mediat de defecte ale activității cascadei complementului.

Eculizumab- Molecula

Eculizumab-ul este un anticorp monoclonal umanizat, de tipul IgG2/4κ, ce conține o regiune de complementaritate murină inclusă într-un cadru format din lanțuri grele și ușoare umane. Eculizumab este un inhibitor al cascadei complementului prin legarea cu o afinitate crescută de proteina C5, blocarea clivării acesteia în C5a și C5b și prevenirea formării complexului de atac al membranei (C5b-9).

La pacienții cu SHUa, activitatea farmacodinamică a eculizumab-ului se corelează direct proporțional cu nivelul seric al acestuia, iar blocarea completă a activității cascadei complementului se produce la niveluri serice cuprinse între 50-100 μg/mL. Pentru un pacient de 70 kg, eculizumab-ul are un clearance de 14.6 mL/h, ce corespunde unui timp de înjumătățire de aproximativ 12 zile. La pacienți care efectuează plasmafereză, clearance-ul medicamentului crește la 3660 mL/h și timp de înjumătățire scade la 1.26 ore. Eculizumab este metabolizat de către enzimele lizozomale din celulele sistemului reticuloendotelial.

I. Indicația terapeutică

Eculizumab este indicat pentru tratarea adulților și copiilor cu:

- Sindrom hemolitic uremic atipic (SHUa)

II. Criterii de eligibilitate pentru tratament

1. Criterii de includere

Pacienți cu microangiopatie trombotică mediată de defecte ale cascadei complementului dovedită prin:

- Anemie hemolitică microangiopatică (scăderea hemoglobinei, a haptoglobinei, creșterea LDH, prezența reticulocitozei și a schistocitelor pe frotiul sangvin periferic). De menționat că sunt cazuri de MAT care nu întrunesc toate criteriile pentru anemia hemolitică microangiopatică (ex: forme limitate renal).
- Trombocitopenie
- Afectare de organ
 - Rinichi: injurie renală acută, HTA, oligoanuria, proteinurie, hematurie, dovada histologică a microangiopatiei trombotice formă acută/cronică (criteriul nu este obligatoriu)
 - Afectare extrarenală: neurologică, digestivă, pulmonară, cardiacă, cutanată, oculară.
- Excluderea altor cauze de microangiopatie trombotică (**Figura 1**)
 - Dozarea activității proteazei ADAMTS13
 - Excluderea cauzelor infecțioase (sindrom hemolitic uremic secundar infecției cu Escherichia coli (E.coli) entero-patogen (SHU-STEC)
 - Excluderea cauzelor medicamentoase, bolilor autoimune/neoplaziilor, sepsis.

- Confirmarea dereglării căii alterne a complementului (**Tabel 2, Figura 2**). **Începerea tratamentului cu Eculizumab nu trebuie să fie condiționată de rezultatul acestor teste (greu accesibile, rezultat disponibil după perioade lungi de timp)**
 - Dozarea nivelului seric al componentelor complementului (C3 și C4)
 - Teste funcționale (CH50 și AP50)
 - Cuantificarea produșilor de degradare: C3d, Bb, C5b-C9.
 - Determinarea autoanticorpilor anti-factor I sau H.
 - Teste genetice (criteriul este recomandat pentru evaluarea prognosticului, dar nu este obligatoriu; mutații vor fi identificate la 60-70% dintre pacienți).

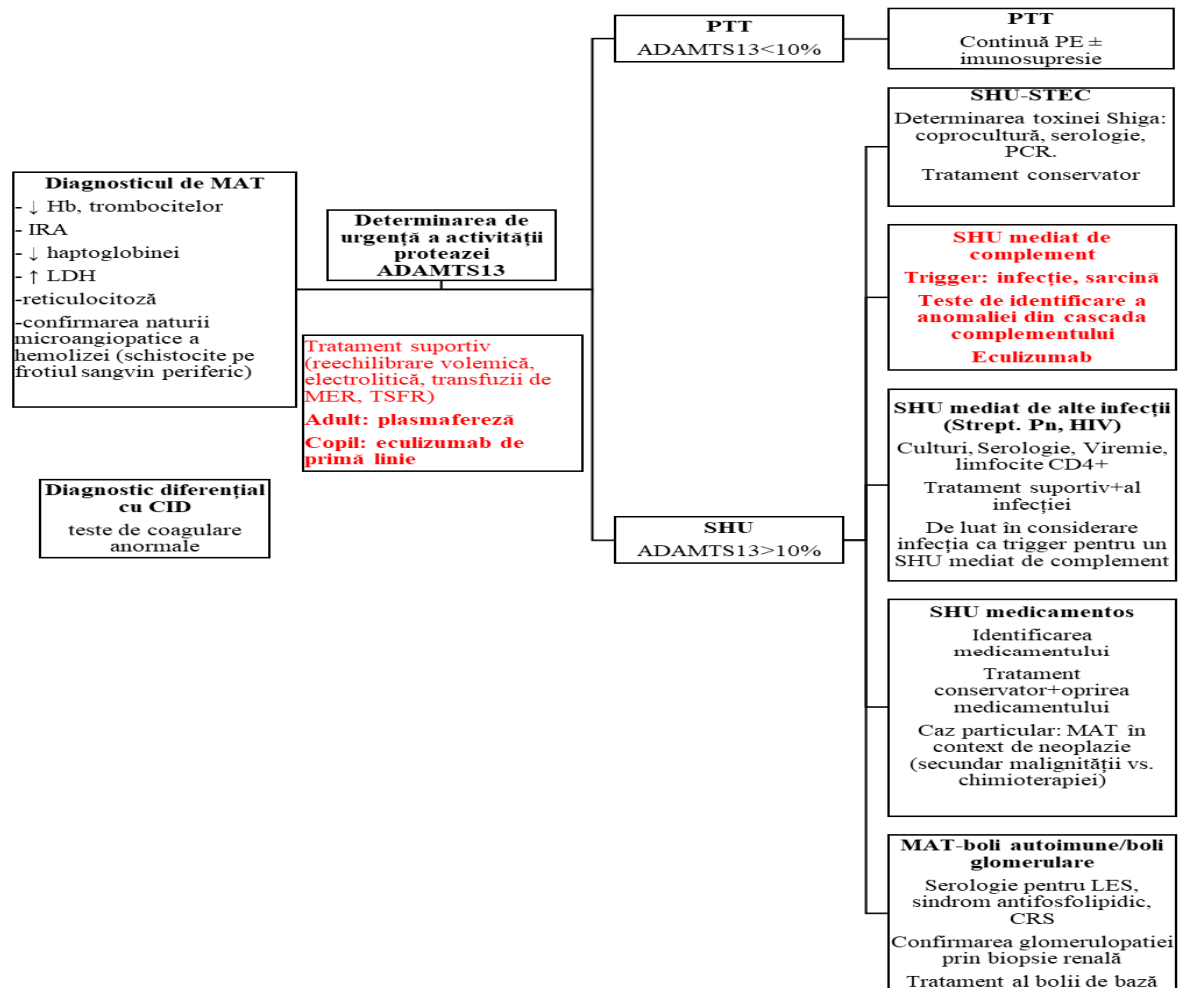


Figura 1. Algoritm de diagnostic și management al unui pacient cu tablou clinic de microangiopatie trombotică. Algoritm adaptat după *Brocklebank et al* și *Goodship et al*. Abrevieri: MAT, microangiopatie trombotică; Hb, hemoglobină; IRA, injurie renală acută; LDH, lactat dehidrogenaza; CID, coagulare intravasculară diseminată; MER, masă eritocitară; TSFR, terapie de substituție a funcției renale; PTT, purpura trombotică trombocitopenică; SHU, sindrom hemolitic uremic; PE, plasmafereză; STECC, Shiga-toxinE.Coli; HIV, virusul imunodeficienței umane; LES, lupus eritematos sistemic; CRS, criză renală sclerodermică.

Tratamentul este recomandat să fie inițiat cât mai precoce (<24-48 ore) pentru remiterea fenomenelor de microangiopatie trombotică și prevenirea recăderilor pe termen lung. În populația pediatrică, se recomandă inițierea de primă intenție a tratamentului cu eculizumab. La adult, se recomandă terapie inițială cu plasmă pentru o durată maximă de 5 zile, în scopul efectuării

screening-ului pentru purpura trombotică trombocitopenică și excluderea cauzelor secundare de microangiopatie trombotică (**Figura 1**).

Tabel 2. Screening-ul pentru formele de SHU asociat defectului căii alterne a complementului

Tipul de investigație	
Teste funcționale	Complementul hemolitic total (CH50), activitatea hemolitică a căii alterne a complementului (AP50), evaluarea activității factorului H
Cuantificarea calitativă și cantitativă a componentelor complementului și a proteinelor reglatoare	Nivelul seric al C3 și C4
	Determinarea nivelului seric al factorului H, I, B, properdinei, MCP
Cuantificarea produșilor de degradare ai complementului	Determinarea nivelului seric al C3d, Bb și al complexului de atac al membranei solubil (sMAC)
Determinarea autoanticorpilor	Anticorpi anti-factor H și anti-factor I
Teste genetice	Mutații ale genelor care codifică factorul H, I, B, C3, MCP, CFHR 1-5 trombomodulina, diacilglicerolkinaza ^E

Adaptat după Angioi et al. Diagnosis of complement alternative pathway disorders. Kidney Int. 2016

Abrevieri: MCP, membrane cofactorprotein; sMAC, complexul de atac al membranei solubil, CFHR, complement factor H related proteins.

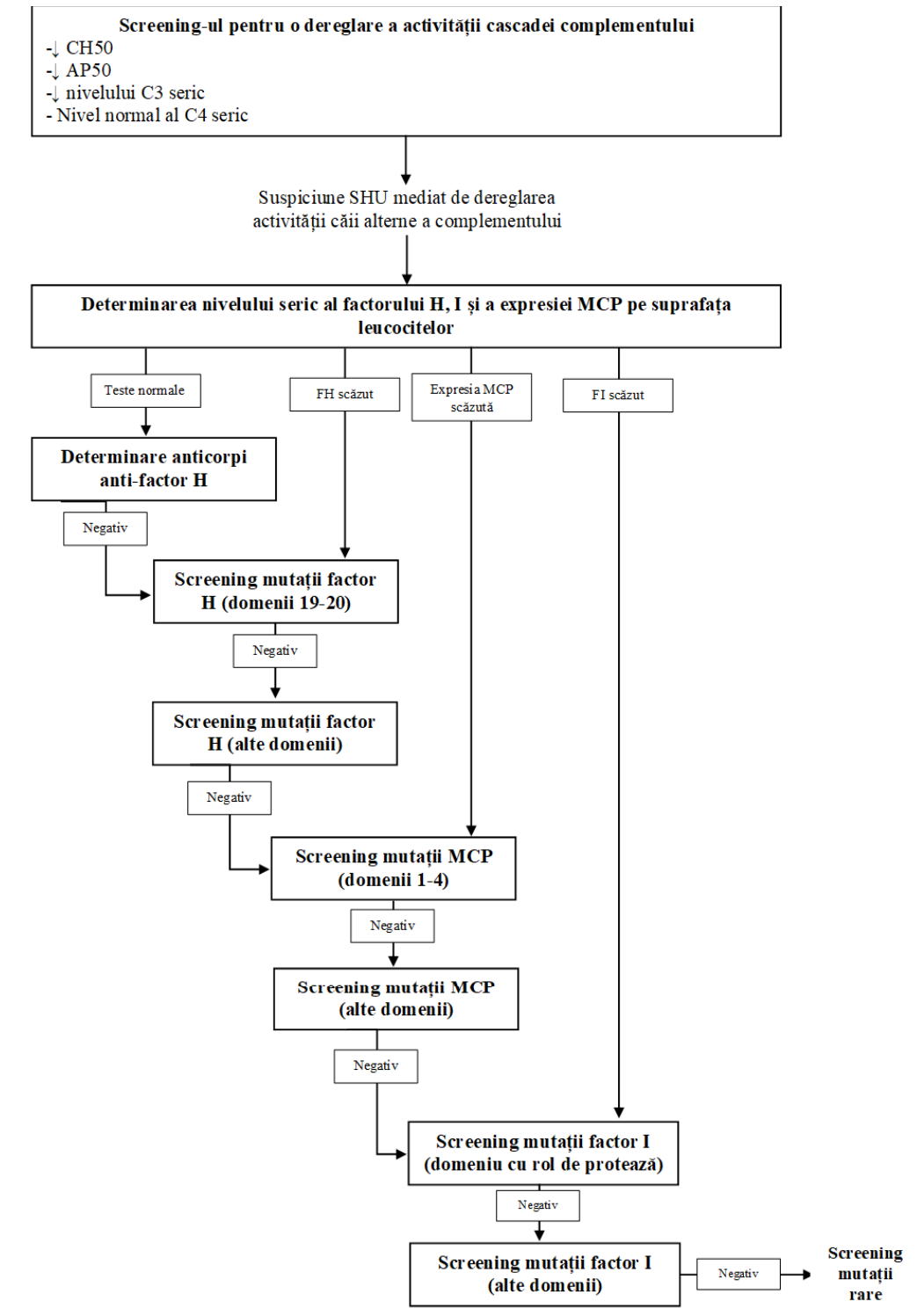


Figura 2. Algoritm de screening al anomaliilor genetice la un pacient cu SHU mediat de dereglarea activității sistemului complement. Evaluarea paraclinică a activității cascadei complementului la un pacient cu SHU începe prin teste funcționale (CH50, AP50) și cantitative (C3, C4). Evidențierea unei hiperactivări a căii alterne trebuie urmată de teste genetice pentru a identifica anomalia/anomaliile genetice patogenice. Screening-ul secvențial în funcție de frecvența mutațiilor genetice optimizează raportul cost-eficiență în ceea ce privește diagnosticul SHU mediat de dereglarea sistemului complement. *Abrevieri: CH50, complementul hemolitic total; AP50, activitatea hemolitică a căii alterne a complementului; SHU, sindrom hemolitic uremic; FH, factor H; FI, factor I; MCP, membrane cofactorprotein, sMAC, complexul de atac al membranei solubil. Adaptat după Brenner&Rector's The Kidney.*

2. Criterii de excludere/contraindicații :

- ADAMTS13 < 10%
- Test scaun pozitiv pentru Escherichia coli (E.coli) enteropatogen
- Confirmarea unui tip de microangiopatie trombotică secundară (cauze medicamentoase, boli autoimune/neoplazii, transplant medular, sepsis)
- Hipersensibilitate la eculizumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienții produsului.
- Tratamentul cu Eculizumab nu trebuie inițiat la pacienții:
 - cu infecție netratată cu Neisseria meningitidis.
 - nevaccinați recent împotriva Neisseria meningitidis, cu excepția cazului în care li se administrează tratament antibiotic profilactic adecvat timp de 2 săptămâni după vaccinare.

III. Tratament

Tratamentul suport este esențial în managementul oricărei microangiopatii trombotice (reechilibrare hidroelectrolitică, transfuzii de masă eritrocitară, terapie de suplere a funcției renale, evitarea administrării de masă trombocitară). După confirmarea MAT, investigațiile ulterioare trebuie orientate pentru identificare etiologiei subiacente. În faza acută, urgența o constituie confirmarea/infirmarya unei PTT, astfel încât dozarea activității proteazei ADAMTS13 trebuie efectuată înainte de începerea plasmaferezei. La pacientul adult, până la obținerea tuturor investigațiilor, trebuie considerat diagnosticul de PTT și inițiată plasmafereza în primele 24 de ore de la diagnostic datorită mortalității ridicate în absența tratamentului. La copii, PTT este rară, iar tratamentul de primă intenție este eculizumab-ul.

La inițierea tratamentului consimțământul informat al pacientului sau aparținătorilor legali/parintelui (anexa nr 1) este obligatoriu.

Obiectivele tratamentului

- Normalizarea parametrilor hematologici (normalizarea trombocitelor, corectarea hemoglobinei, normalizarea LDH/haptoglobinei)
- Normalizarea funcției renale și ameliorarea manifestărilor extrarenale
- Prevenirea necesității terapiei cu plasmă (PE/PPI).
- Prevenirea recăderilor
- Prevenirea complicațiilor infecțioase

Mod de administrare. Doze

Regim standard

Adulți (>18 ani)

- Regim de inducție: 900 mg/săptămână, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 – 45 minute (35 minute ± 10 minute), săptămânal, în primele 4 săptămâni.
- Regim de menținere: 1200 mg/săptămână în săptămână 5, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 – 45 minute (35 minute ± 10 minute), apoi 1200 mg la fiecare 2 săptămâni (14 ± 2 zile).
- Regim de administrare: administrare intravenoasă pe parcursul a 25-45 min.
- Durată: pe toată durata vieții sau dacă există criterii clinice de oprire a tratamentului.

Copii (<18 ani)

- Pacienții cu o greutate de peste 40 kg vor primi un regim identic cu cel al adulților

- Pacienții cu o greutate de sub 40 kg vor primi un regim ajustat în funcție de greutatea corporală

Tabel 3. Ajustare dozelor de eculizumab în funcție de greutatea corporală la pacienții pediatrici

Greutate corporală (kg)	Regim de inducție	Regim de menținere
30-39	600 mg/săpt., 2 săptămâni	900 mg în săpt. 3, apoi 900 mg/2 săpt.
20-29	600 mg/săpt., 2 săptămâni	600 mg în săpt. 3, apoi 600 mg/2 săpt.
10-29	600 mg/săpt., 1 săptămână	300 mg în săpt. 2, apoi 300 mg/2 săpt.
5-9	300 mg/săpt., 1 săptămână	300 mg în săpt. 2, apoi 300 mg/3 săpt.

Pacienții care primesc terapii cu plasma (plasmafereza sau tranfuzie cu plasma) necesită suplimentarea dozei cu Eculizumab

Regimuri alternative

Deși nu există studii care să adreseze problema duratei tratamentului cu eculizumab, este recomandat ca administrarea acestuia să fie făcută pe toată durata vieții, datorită riscului de recădere odată cu oprirea tratamentului. Cu toate acestea, există puține dovezi care să susțină utilitatea menținerii tratamentului pe tot parcursul vieții pentru toți pacienții, în timp ce riscul infecțios este semnificativ (în special în cazul infecțiilor cu germeni încapsulați, ex: *Neisseria meningitidis*). În plus, există date de farmacocinetică și farmacodinamică care arată că, în majoritatea cazurilor, dozele de inducție și întreținere folosite în cadrul regimului standard determină niveluri serice ale eculizumab-ului de peste 100 µg/mL (nivelul țintă pentru blocarea completă a activității complementului fiind de 50-100 µg/mL).

Studii care au urmărit evoluția pacienților cu SHUa după oprirea eculizumab-ului au identificat o rată de recădere de aproximativ 30%, recăderile fiind mai frecvent întâlnite la pacienții care prezentau mutații patogene (Factor H, MCP), iar reintroducerea rapidă a tratamentului cu eculizumab (<48 ore) a determinat remiterea completă a MAT, fără a determina sechele pe termen lung. Aceste observații susțin posibilitatea opririi tratamentului cu eculizumab, cel puțin în cazul anumitor pacienți, cu monitorizarea strictă a pacienților pentru eventualele recăderi.

Tabel 4. Propuneri de regimuri de administrare a eculizumab-ului cu oprirea sau reducerea dozelor:

1.	Terapie standard	Oprirea tratamentului	
2.	Terapie standard	Eculizumab (nivel țintă 50-100 g/mL)	Oprirea tratamentului
3.	Terapie standard	Eculizumab (nivel țintă 50-100 g/mL)	Scăderea dozei de eculizumab fără blocarea completă a complementului
4.	Terapie standard	Eculizumab (nivel țintă 50-100 g/mL)	Scăderea dozei de eculizumab fără blocarea completă a complementului
5.	Terapie standard	Eculizumab (nivel țintă 50-100 g/mL)	
6.	Terapie standard		

Legendă:

1. Regimul standard se administrează pentru o perioadă de 3 luni cu oprirea ulterioară a eculizumab-ului (ex: pacienți cu un prim episod de SHUa pe rinichi nativ, cu remisiune clinică/paraclinică completă la 3 luni de zile).
2. Regimul standard se va administra pentru o perioadă de 3 luni, apoi dozele vor fi scăzute pentru obținerea unui nivel țintă de 50-100 µg/mL, iar după o perioadă de monitorizare tratamentul va fi oprit (ex: pacienți cu o primă recădere de SHUa pe rinichi nativ, la mai mult de 12 luni de la oprirea tratamentului, și la care se obține o remitere completă a fenomenelor de MAT)

3. Regimul standard se va administra pentru o perioadă de 3 luni, apoi dozele vor fi scăzute pentru obținerea unui nivel țintă de 50-100 µg/mL, tratamentul fiind oprit după o perioadă de tratament cu doze scăzute de ecilizumab pentru o blocare incompletă (CH50 sub 30%) a activității complementului (ex: pacienți cu o primă recădere de SHUa pe rinichi nativ, la 3-12 luni de la oprirea tratamentului, și la care se obține o remitere completă a fenomenelor de MAT)

4.5. Tratamentul cu ecilizumab va fi continuat pe o perioadă indefinită cu o blocare incompletă (4) sau completă (5) a activității complementului (ex: pacienți cu recăderi pe grefa renală, pacienți cu recăderi în contextul blocării incomplete ale activității complementului)

6. Regim standard (ex: pacienți cu recăderi multiple în contextul blocării adecvate a activității complementului)

Recomandări privind profilaxia recurenței SHUa post-transplant renal

- Se recomandă amânarea transplantului renal timp de cel puțin 6 luni după inițierea dializei, datorită șansei de recuperare a funcției renale în primele luni de la începerea tratamentului cu ecilizumab.
- Se recomandă efectuarea transplantului renal după remiterea fenomenelor de renale/extrarenale de MAT.
- Indicație de utilizare a tratamentului cu ecilizumab la pacienții transplantați renal se evaluează în funcție de riscul de recădere al bolii (necesită evaluarea genetică a cascadei complementului).

Tabel 5. Profilaxia recăderii SHUa pe grefa renală

Riscul de recădere	Strategia de prevenție
Risc crescut (50-100%) (Tabel 1 și 2, Figura 2) <ul style="list-style-type: none"> • Istoric de recădere precoce • Prezența unei mutații patogenice • Prezența unei mutații de tip “gain-of-function” 	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxia cu ecilizumab este indicată • Profilaxia este indicată din momentul efectuării transplantului renal
Risc moderat <ul style="list-style-type: none"> • Pacienți fără mutație identificată • Pacienți cu mutații cu semnificație patogenică incertă • Prezența unei mutații izolate a factorului I • Prezența unui titru persistent scăzut de anticorpi anti-factor H 	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxia cu ecilizumab este indicată
Risc scăzut <ul style="list-style-type: none"> • Mutație izolată a MCP • Istoric de titru pozitiv de anticorpi anti-factor H, dar titru negativ la ultima evaluare 	<ul style="list-style-type: none"> • Fără profilaxie

IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Măsuri adjuvante

• Profilaxia meningitei meningococice înainte administrării tratamentului cu ecilizumab prin vaccinare pentru tulpinile A,B,C, W, Y:

- Pacienții trebuie vaccinați cu cel puțin 2 săptămâni înainte administrării primei doze de ecilizumab (Vaccin pentru tulpinile A, C, W, Y + vaccin pentru tulpina B(mai frecventa in Europa)
- Dacă vaccinarea se produce cu mai puțin de 2 săptămâni înainte administrării primei doze de ecilizumab, se recomandă profilaxia antibiotică în paralel.

- c) În anumite situații, se recomandă continuarea profilaxiei antibiotice pe toată durata tratamentului cu eculizumab până la 2-3 luni după oprirea acestuia.

Deoarece vaccinarea anti-meningococică poate activa suplimentar complementul, pacienții cu boli mediate de complement, inclusiv HPN, SHUa, pot prezenta semne și simptome de activitate crescută a bolii subiacente, cum sunt hemoliza (HPN), microangiopatie trombotică (SHUa), de aceea aceștia trebuie monitorizați cu atenție pentru a depista aceste manifestări după vaccinarea recomandată.

- La copii este recomandată și vaccinarea pentru pneumococ și Haemophilus Influenzae.

V. Monitorizarea tratamentului

Evaluare	Obiective, criterii și mijloace	Periodicitatea, recomandări
Generală	Date demografice	Inițial
	Examen clinic complet	Inițial, ulterior la fiecare administrare a medicamentului
	Monitorizarea eventualelor semne și simptome de MAT (tensiune arterială, peteșii, icter, fatigabilitate, oligurie, bandeletă urinară pentru monitorizarea proteinuriei și hematuriei), monitorizarea evenimentelor infecțioase	Permanent la domiciliu
	Educarea pacienților pentru monitorizarea strictă a oricărui semn/simptom de meningită meningococică	Permanent
Renală	Funcție renală (uree, creatinină serică, acid uric, rata filtrării glomerulare)	Inițial, ulterior la fiecare administrare a medicamentului
	Proteinurie/24 ore, hematurie	
	Tensiune arterială	
	Diureza	
Hematologică	Trombocite	Inițial, ulterior la fiecare administrare a medicamentului
	Hemoglobină	
	Lactat dehidrogenaza	
	Haptoglobina serică	
	Procentul de reticulocite	
	Prezența/absența schistocitelor pe frotiul sangvin periferic	
Afectare extrarenală	Monitorizarea manifestărilor extrarenale clinic și paraclinic adaptată în funcție de organul afectat	Permanent
Documentarea dereglării activității cascadei complementului (conform tabel 2)	C3 și C4 seric	Inițial
	Determinarea cantitativă a factorilor H, I, B, properdinei, MCP	Inițial
	Determinarea activității cascadei complementului prin CH50 și AP50	Inițial
	Evaluarea prezenței autoanticorpilor anti-factor H și I	Inițial
	Cuantificarea produșilor de degradare ai complementului (C3d, Bb și complexul de atac membranar sC5b-9)	Inițial
	Teste genetice	Inițial
Monitorizarea eficacității terapiei cu eculizumab	Nivelul seric al eculizumab-ului (țintă: 50-100 μg/mL)	Inițial, lunar
	CH50 (țintă: <10%)	Inițial, lunar
	AP50 (țintă: <10%)	Inițial, lunar
	Teste alternative (C3d, C3, C5, C5a, sC5b-9, testul de activare a complementului pe suprafața endoteliului[15])	În funcție de disponibilitatea fiecărui centru în parte (teste în curs de validare)
	Indicatori hematologici de MAT (trombocite, hemoglobină, LDH, haptoglobină, reticulocite, schistocite)	Inițial, lunar

VI. Indicații de întrerupere a tratamentului

- Lipsa de complianță la tratament sau la evaluarea periodică;
- Reacții adverse severe la medicament (complicații infecțioase)
- Co-morbidități amenințătoare de viață, cu prognostic rezervat;
- Deși nu există criterii clare de oprire a tratamentului cu eculizumab, indicația poate fi personalizată în cazul fiecărui pacient în funcție de riscul de recădere, numărul de recăderi anterioare, răspunsul la tratament, tipul mutației și în absența oricăror manifestări clinice sau paraclinice ale microangiopatiei trombotice (**Tabel 1, 4 și 5**).

VII. Prescriptori

Medici din specialitățile nefrologie, nefrologie pediatrică, pediatrie, terapie intensivă, hematologie și onco-hematologie pediatrică.

ANEXA nr. 1

CONSIMITAMANT INFORMAT PENTRU ADMINISTRAREA TERAPIEI BIOLOGICE DE BLOCARE A COMPLEMENTULUI (ECULIZUMAB)

INTRODUCERE

Acest consimțământ este adresat adulților care suferă de Sindromul hemolitic uremic atipic (SHUa) și părinților ai căror copii au SHUa. Documentul oferă informații despre Eculizumab, cum va fi administrat și informații importante de siguranță pe care trebuie cunoscute.

CE ESTE ECULIZUMAB?

Eculizumab este un medicament folosit pentru a trata pacienții cu Sindrom Hemolitic Uremic atipic și hemoglobinurie paroxistică nocturnă în care sistemul imunitar al complementului are un rol central. Este un tip de anticorp monoclonal uman. Anticorpul este o substanță care în sânge poate lega ținte specifice. Uman se referă la faptul că au fost fabricați pentru a fi cât mai asemănători cu anticorpii umani. Monoclonal înseamnă că toată medicația provine dintr-o singură clonă de anticorp și toate moleculele produse sunt identice.

SHUa este o boală în care o parte specifică a sistemului imunitar, numită sistemul complementului, este hiperactivă, de obicei datorată unui defect genetic în reglarea normală a sistemului complementului. Sistemul complementului este întotdeauna activ și atunci când este hiperactiv poate distruge țesuturile și organele propriului corp. Produce aceasta prin afectarea vaselor mici de sânge și prin formarea de trombi care pot împiedica circulația sângelui spre țesuturi și organe. Acest proces poartă denumirea medicală de Microangiopatie Trombotică (MAT). MAT în SHUa poate cauza distrugerile în multe organe, incluzând rinichii, creierul, inima, intestine, pancreas, ficat, ochi, piele.

Eculizumab este un anticorp care leagă una din părțile sistemului complementului și o face inactivă. Astfel Eculizumab previne/reduce distrugerea vaselor de sânge mici și formarea cheagurilor de sânge, reduce simptomatologia și distrugerea de organe în cadrul acestei afecțiuni. Cum SHUa este o boală cronică, Eculizumab este prevăzut ca tratament pentru termen-lung.

Intrebari frecvente

Care sunt datele de siguranta referitoare la Eculizumab?

INFORMATII DE SIGURANTA IMPORTANTE

Cum Eculizumab blocheaza o parte a sistemului imun, creste riscul infectiei cu un tip de bacterie, numita Neisseria meningitidis. Aceasta poate cauza meningita care este o inflamare puternica a creierului sau infectie severa a sangelui.

Aceste infectii necesita ingrijire de specialitate urgenta, deoarece pot fi rapid fatale sau amenintatoare de viata sau pot fi urmate de dizabilitati majore.

Este important sa intelegeti masurile de precautie care trebuiesc luate pentru a reduce riscul acestor infectii si ceea ce trebuie facut daca sunteti ingrijorati ca ati putea avea aceasta infectie (vezi mai jos).

Inainte de a incepe tratamentul cu Eculizumab trebuie sa fiti vaccinati impotriva infectiei meningococice sau sa fiti pe tratament profilactic antibiotic . In unele cazuri poate fi necesar tratamentul antibiotic profilactic de lunga durata pentru a reduce riscul infectiei cu Neisseria meningitides, pana cand vaccinul va avea timp sa isi faca efectul.

Medicul dumneavoastra curant sau asistenta vor avea grija sa primiti acest vaccin cu cel putin 2 saptamani inaintea primei administrari intravenoase, sau daca nu e posibil, veti primi un antibiotic pentru cel putin 2 saptamani, pentru a reduce riscul infectiei pe durata tratamentului.

Copii si adolescentii cu varsta mai mica de 18 ani, vor fi vaccinati impotriva haemophilus influenza si infectiei pneumococice, conform programului national de vaccinare, cu cel putin 2 saptamani inainte de a incepe terapia cu Eculizumab si vor urma recomandarile nationale de vaccinare pentru fiecare grupa de varsta. Daca vaccinarea nu este posibila datorita urgentei necesitatii initierii tratamentului cu Eculizumab, terapia antibiotica profilactica va fi administrata

Care sunt simptomele care ar trebui sa ma alerteze in timpul tratamentului?

Vaccinarea reduce riscul de a devolta infectia, dar nu elimina riscul complet.

Va trebui sa fiti constienti de semnele si simptomele infectiei si sa informati imediat medical dumneavoastra curant, daca aveti una din urmatoarele simptome:

- Durei de cap cu greata si varsaturi
- Dureri de cap cu gat sau ceafa intepenita
- Febra
- Eruptie
- Confuzie
- Dureri musculare severe combinate cu simptome de gripa
- Sensibilitate la lumina



Pentru parintii/reprezentantii legali ai nou-nascutilor si copiilor mici, este necesara o atentie crescuta, deoarece simptomele tipice de dureri de cap, febra si intepenirea cefei (redoare de ceafa), pot fi greu de detectat la acestia, asadar trebuie sa fiti atenti si la alte simptome precum inactivitate, iritabilitate, voma, scaderea apetitului alimentar.

Daca nu puteti contacta medicul dumneavoastra, mergeti la departamentul de Urgente si descrieti stiatia medicala si terapia primita.

Care sunt pasii pe care ar trebui sa-I urmez inainte de a incepe tratamentul?

Inainte inceperii tratamentului cu Eculizumab, medicul curant va discuta importanta urmatoarelor aspecte:

- Primirea vaccinului impotriva meningitei pentru a reduce riscul infectiei cu bacteria *Neisseria meningitidis*
- Intelegerea simptomelor asociate acestei infectii si ceea ce trebuie facut daca sunt prezente simptome
- Daca dumneavoastra sau copilul dumneavoastra este tratat cu terapia de blocare a complementului, intelegerea faptului ca trebuie vaccinati impotriva haemophilus influenza si infectiei pneumococice, in conformitate cu programul national de vaccinare, cu cel putin 2 saptamani inainte de a initia tratamentul cu Eculizumab
- Continuarea si intreruperea tratamentului cu Eculizumab trebuie sa fie monitorizata cu grija de catre medicul curant

Medicul sau asistenta vor avea grija sa primiti vaccinul impotriva infectiei meningococice cu 2 saptamani inaintea primei administrari si in unele cazuri administrarea unui antibiotic specific pentru a reduce riscul infectiei cu *Neisseria meningitides*.

In plus, veti fi monitorizati cu grija, pentru depistarea infectiei meningococice si a altor infectii, pe durata tratamentului.

Cum incep terapia cu Eculizumab?

Eculizumab trebuie prescris de catre un medic.

Veti primi un pachet de inceput care contine:

- **Cardul de siguranta al pacientului:** este foarte importanta identificarea rapida si tratarea anumitor tipuri de infectie la pacientii care primesc Eculizumab; asadar veti primi un Card de siguranta care contine simptomele specifice pe care dumneavoastra trebuie intotdeauna sa le urmariti. Purtati cu dumneavoastra intotdeauna acest card si aratati-l oricarui reprezentant al sistemului medical.
- **Brosura de informare a pacientului/parintele pacientului cu SHUa**
- Medicul dumneavoastra va va oferi participarea in **Registrul SHUa**

Cum se administrează Eculizumab ?

Eculizumab este administrat prin **injectare intravenoasă** (introducerea unei soluții în vena). Injectarea durează între **25 și 45 minute (max 90 min)**. Trebuie preparată și administrată de către medic sau altă persoană calificată (asistentă medicală) în domeniul sănătății. Așa cum se întâmplă cu toate medicamentele administrate intravenos, Eculizumab poate cauza reacții adverse imediate sau întârziate. Va rugăm, contactați medicul dacă aceasta se întâmplă.

După fiecare injectare veți fi monitorizați pentru o oră. Veți observa cu atenție instrucțiunile date de medicul dumneavoastră.

Care sunt dozele de Eculizumab folosite?

Pentru adulți :

Faza inițială:

În fiecare săptămână din primele patru săptămâni, medicul va administra o perfuzie intravenoasă cu Eculizumab diluat. Fiecare perfuzie conține o doză de 900mg (3 flacoane a 30ml) și va dura 25-45 minute (până la 90 min)

Faza de menținere:

În săptămâna a cincea, medicul va administra o perfuzie intravenoasă de Eculizumab diluat, 1200mg (4 flacoane de 30ml) pe parcursul a 25-45 minute (până la 90 min).

După a cincea săptămână, medicul dumneavoastră va administra 1200mg (4 flacoane a 30

Dozele pentru copii sunt după cum urmează (în funcție de greutate) :

Greutate corporală (kg)	Regim de inducție	Regim de menținere
30-39	600 mg/săpt., 2 săptămâni	900 mg în săpt. 3, apoi 900 mg/2 săpt.
20-29	600 mg/săpt., 2 săptămâni	600 mg în săpt. 3, apoi 600 mg/2 săpt.
10-29	600 mg/săpt., 1 săptămână	300 mg în săpt. 2, apoi 300 mg/2 săpt.
5-9	300 mg/săpt., 1 săptămână	300 mg în săpt. 2, apoi 300 mg/3 săpt.

Peste greutatea de 40 kg, se folosește doza recomandată adulților

Este foarte important să nu lipsiți sau amânați oricare dintre programările de administrare a tratamentului, în vederea continuării blocării eficiente a activării complementului și a prevenirii/reducerii distrugerii vaselor de sânge mici și formării cheagurilor de sânge.

Cat timp trebuie să iau Eculizumab?

Deoarece SHUa este o **boală cronică** Eculizumab este prevăzut ca un **tratament de durată**.

Pacienții care au început tratamentul cu Eculizumab trebuie să continue să primească această terapie, chiar dacă se simt mai bine.

Întreruperea sau încheierea tratamentului cu Eculizumab poate cauza revenirea simptomelor SHUa, după oprirea tratamentului cu Eculizumab

Unii pacienți care au întrerupt tratamentul cu Eculizumab au prezentat revenirea semnelor și simptomelor SHUa. Nu trebuie să întrerupeți tratamentul cu Eculizumab fără să discutați aceasta cu medicul dumneavoastră.

Daca planuiti sa opriti tratamentul cu Eculizumab, inainte trebuie sa vorbiti cu medicul dumneavoastra despre posibilele efecte secundare si riscuri .

Aceastea pot fi:

- Urinare scazuta (probleme cu rinichii),
- Confuzie sau schimbare in starea dumneavoastra de alerta.
- Modificare ale testelor de sange: o scadere semnificativa a numarului de trombocite, deoarece ele sunt folosite in formarea cheagurilor de sange, o crestere semnificativa a distrugerii celulelor rosii, sau o crestere a nivelului seric de creatinina (afectare renala acuta)
- Dureri de piept sau angina, scurtarea respiratiei

Sunt si alte consideratii pe care trebuie sa le am in vedere cat primesc Eculizumab ?

Riscurile infectioase

Datorita modului in care Eculizumabul actioneaza in organismul dumneavoastra, acesta trebuie administrat cu precautie, daca aveti o infectie sistemica

Reactii alergice

Eculizumab contine o proteina care pot cauza reactii alergice la anumiti oameni. Daca prezentati semne si simptome dupa ce ati primit Eculizumab, adresati-va unui medicul. Cu toate acestea, reactiile alergice raportate au fost extrem de rare.

Alte medicatii

Este important sa intelegeti ca anumite medicamente pe care le primiti nu trebuie schimbate fara a va consulta medicul. Va rugam, fiti siguri ca medicul dumneavoastra stie toate medicamentele pe care le luati.

Disfunctii Renale (rinichi) si Hepatice (ficat)

Daca suferiti de insuficienta renala sau hepatica, va rog sa informati medicul inainte de tratament.

Sarcina

Spuneti medicului inaintea inceperii tratamentului cu Eculizumab daca sunteti insarcinata sau planuiti sa ramaneti insarcinata. Eculizumab strabate placenta si poate fi regasit in sangele fatului sau nou-nascutului

Alaptarea

Eculizumab poate trece in laptele pe care copilul dumneavoastra il primeste.

Copii si adolescentii

Nu exista date care sa sugereze ca sunt necesare precautii speciale la persoanele cu varsta mai mica de 18 ani care sunt tratate cu Eculizumab.

Persoanele varstnice

Nu exista date care sa sugereze ca sunt necesare precautii speciale la persoanele varstnice- desi experienta administrarii de Eculizumab la aceasta grupa de varsta este inca limitata.

Efecte adverse

ECULIZUMAB este în general bine tolerat. Cele mai comune reacții adverse raportate în studiile clinice au fost: dureri de cap, amețea, greață, febră (pirexie) și scăderea numărului de celule albe din sânge (leucopenie). Durerile de cap frecvent sunt moderate și nu persistă după faza inițială de administrare a medicamentului.

Subsemnatul.....pacient / aparținător legal/
parinte copil, internat în
secția, în urma
parcurgerii acestor informații despre produs (DCI: Eculizumab) precum și a informațiilor medicale
oferite de medicul curant în Sindromul hemolitic uremic atipic, declar pe propria răspundere că sunt
de acord cu administrarea acestui medicament.

Mentionez că mi s-au explicat și am înțeles riscurile evoluției în absența acestui tratament, precum
și cele legate de administrarea lui, inclusiv efectele lui adverse, conform rezumatului
caracteristicilor produsului.

Mentionez, de asemenea, că mi s-a răspuns la toate întrebările legate de boala și de schema
terapeutică și nu am neclarități.

Am fost informat/a de obligativitatea imunizării împotriva infecției meningococice, pneumococice
și cu Haemophilus influenzae și sunt de acord cu procurarea și efectuarea acestora în cel mai scurt
timp.

Nume și prenume pacient Data

Semnătură pacient/aparținător/parinte

Nume și prenume medic Data

Semnătură medic

14. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 293 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 294 cod (L04AA25-HPN): DCI ECULIZUMABUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 294 cod (L04AA25-HPN): DCI ECULIZUMABUM

Introducere

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) este o boală clonală a celulelor stem hematopoietice, caracterizată prin hemoliza nonimuna, care produce un sindrom anemic cronic, diferite deficiențe de organ și complicații trombotice.

HPN este cauzată de mutații somatice la nivelul genei PIGA (Xp22.1), genă care codifică o proteină implicată în biosinteza glycosyl-phosphatidyl-inositol (GPI). Mutația implică o deficiență totală sau parțială a ansamblului de proteine (CD55 și CD59 în special), proteine care sunt atașate la suprafața membranei celulare prin ancora GPI, și au rol în legarea complementului.

Prima descriere în bolii datează din anul 1882 și a fost redescoperită de Marchiafava în anul 1911.

HPN poate să se declanșeze la orice vârstă, dar de obicei debutează în special la adulții tineri, în jurul vârstei de 30 de ani. Diagnosticul este de obicei întârziat cel puțin 1 an, chiar 10 ani în unele cazuri, datorită polimorfismului bolii. Prevalența acesteia este de aproximativ 1 / 500.000.

Aproximativ 35% dintre pacienții cu HPN decedează în primii 5 ani de la diagnostic.

Manifestările clinice sunt variabile și includ anemie hemolitică, tromboze ale vaselor de calibru mare și mediu (vene hepatice, abdominale, creier și piele), precum și un deficit moderat până la sever al hematopoiezei, care poate duce la pancitopenie.

În general, anemia se manifestă prin paloare, oboseală și dispnee. Datorită hemolizei intravasculare cronice, se caracterizează prin **hemoglobinurie** care este evidențiată prin producția de urină închisă la culoare din timpul nopții și dimineața, chiar hemoragică, context în care pacienții pot prezenta și fenomene de insuficiență renală, sindrom icteric. Pacienții prezintă frecvent spasme esofagiene (disfagie) care creează dureri și un disconfort permanent, împiedicând alimentarea și hidratarea, dureri lombare, dispnee ca urmare a sindromului anemic și afectării pulmonare, iar prin creșterea bilirubinei, crize de litiază biliară.

Pentru toate aceste manifestări și complicații, pacienții cu HPN pot necesita intervenții chirurgicale frecvente, repetate, ceea ce le scade și mai mult calitatea vieții.

În funcție de localizare, tromboza (care afectează peste 40% dintre pacienți) se poate prezenta prin durere abdominală, ischemie intestinală, hepatomegalie, ascită și cefalee. Pacienții pot prezenta epistaxis sau sângerări gingivale.

HPN este o boală cronică cu crize hemolitice care pot fi induse de anumiți factori, cum ar fi vaccinarea, intervenții chirurgicale, anumite antibiotice și infecții. Aplazia medulară poate apărea în cca 20% din cazuri de HPN.

Diagnosticul se bazează pe demonstrarea prin **imunofenotipare prin citometrie în flux** (flow-citometrie) a prezenței clonei HPN, consensurile actuale recomandând utilizarea markerilor FLAER, CD157, CD59 pentru evidentierea deficitului pe cel puțin două linii hematopoietice dintre următoarele: eritocitară, granulocitară și monocitară. Analiza moleculară nu este utilizată deoarece mutațiile responsabile de boala nu sunt nici omogene nici repetitive. Diagnosticul diferențial include toate celelalte forme de anemie (în special anemie hemolitică autoimună), tromboze ale arterei mezenterice, obstrucția de venă portă și tromboza de vena renală.

Ecuzumab

Ecuzumabul este un anticorp monoclonal umanizat, de tipul IgG2/4κ, ce conține o regiune de complementaritate murină inclusă într-un cadru format din lanțuri grele și ușoare umane. Ecuzumabul este un inhibitor al cascadei complementului prin legarea cu o afinitate crescută de proteina C5, blocarea clivării acesteia în C5a și C5b și prevenirea formării complexului de atac al membranei (C5b-9).

I. Indicația terapeutică (potrivit recomandărilor din raportul HTA)

Ecuzumab este indicat pentru tratarea adulților cu Hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) și aprobat pentru pacienții cu istoric de transfuzii.

Nu se indica tratamentul cu ecuzumab pentru componenta aplastică a anemiei la pacienții cu HPN, în absența criteriilor de hemoliză.

II. Criterii de eligibilitate pentru tratament în hemoglobinuria paroxistica nocturna

1. Criterii de includere

Pacienți cu diagnostic de hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) cu hemoliză intravasculară mediată de defecte ale cascadei complementului dovedită prin (toate cele trei criterii):

- Hemoliză intravasculară semnificativă (scăderea hemoglobinei, a haptoglobinei, creșterea LDH $> 1,5$ x nivelul maxim normal, prezența reticulocitozei și a schizocitelor pe frotiul sanguin periferic) cu evidența deficitului de organ (cel puțin un deficit):
 - Anemie semnificativă cu dependență/istoric de transfuzii
 - Tromboză venoasă sau arterială
 - Hipertensiune sau insuficiență pulmonară neexplicată de altă patologie
 - Insuficiență renală neexplicată de altă patologie
 - Durere abdominală recurentă sau disfație care necesită spitalizare sau analgezie cu opiacee
- Prezența clonei majore leucocitare HPN $\geq 10\%$ identificată prin imunofenotipare prin citometrie în flux conform ghidurilor internaționale (cel puțin două dintre liniile hematopoietice eritocitară, granulocitară și monocitară utilizând cel puțin markerii FLAER, CD157 pentru monocite și granulocite (ambii markeri obligatoriu), CD59 (pentru eritrocite).
- Excluderea altor cauze de hemoliză intravasculară.

2. Criterii de excludere/contraindicații :

- Infirmitatea HPN ca și cauză pentru hemoliza intravasculară
- Lipsa criteriilor de anemie semnificativă cu deficit de organ și/sau istoric de transfuzii
- Clona majoră HPN sub 10% (evaluată prin imunofenotipare prin citometrie în flux conform ghidurilor internaționale menționate la criteriile de includere)
- Hipersensibilitate la Eculizumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienții produsului.
- Refuzul vaccinării împotriva Neisseria meningitidis
- Tratamentul cu Eculizumab nu trebuie inițiat la pacienții:
 - cu infecție netratată cu Neisseria meningitidis.
 - nevaccinați recent împotriva Neisseria meningitidis, cu excepția cazului în care li se administrează tratament antibiotic profilactic adecvat timp de 2 săptămâni după vaccinare

III. Tratament

Obiectivele tratamentului

- Normalizarea parametrilor hematologici (normalizarea trombocitelor, corectarea hemoglobinei, normalizarea LDH/haptoglobinei)
 - Prevenirea recăderilor, crizelor de hemoliză, necesarului transfuzional
- La inițierea tratamentului consimțământul informat al pacientului (anexa nr 1) este obligatoriu.

Mod de administrare. Doze.

Eculizumab trebuie administrat de către personalul medical și sub supravegherea unui medic specializat în abordarea terapeutică a pacienților cu tulburări hematologice, renale, neuromusculare sau neuroinflamatorii.

La pacienții care au prezentat o bună toleranță a perfuziilor la clinică, poate fi luată în considerare administrarea perfuziilor la domiciliu. Administrarea perfuziilor la domiciliu trebuie luată în urma evaluării și recomandării medicului curant. Perfuziile la domiciliu trebuie administrate de către un profesionist calificat din domeniul sănătății.

Doze.

Schema de dozaj pentru HPN pentru pacienții adulți (vârsta ≥ 18 ani) constă dintr-o perioadă de atac cu durata de 4 săptămâni, urmată de o perioadă de întreținere:

- Perioada de atac: 600 mg Eculizumab, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 – 45 minute (35 minute \pm 10 minute), săptămânal, în primele 4 săptămâni;
- Perioada de întreținere: 900 mg Eculizumab, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 – 45 minute (35 minute \pm 10 minute) în a cincea săptămână, urmate de 900 mg Eculizumab administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 – 45 minute (35 minute \pm 10 minute) la intervale de 14 ± 2 zile

Pacienții trebuie monitorizați timp de o oră după administrarea perfuziei. În cazul apariției unui eveniment advers în timpul administrării Eculizumab, rata de perfuzie poate fi scăzută sau întreruptă, la decizia medicului. Dacă rata de perfuzie este scăzută, timpul total de perfuzie nu trebuie să depășească două ore la adulți.

IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Vârstnici

Eculizumab poate fi administrat la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste. Nu există dovezi conform cărora sunt necesare precauții speciale, atunci când sunt tratate persoanele vârstnice – deși experiența privind utilizarea Eculizumab la acest grup de pacienți este încă limitată.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea Eculizumab nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică.

Atenționări

Nu se așteaptă ca Eculizumab să afecteze componenta aplastică a anemiei la pacienții cu HPN.

Infecție meningococică

Datorită mecanismului său de acțiune, utilizarea Eculizumab crește sensibilitatea pacientului la infecția meningococică (provocată de *Neisseria meningitidis*). Boala meningococică se poate produce din cauza oricărui serogrup.

Pentru a reduce riscul infecției, toți pacienții trebuie să fie vaccinați cu cel puțin 2 săptămâni înainte de a li se administra Eculizumab, cu excepția cazului în care întârzierea tratamentului cu Eculizumab depășește riscurile de a dezvolta o infecție meningococică.

Pacienților care inițiază tratamentul cu Eculizumab la mai puțin de 2 săptămâni de la administrarea unui vaccin tetravalent împotriva infecțiilor meningococice trebuie să li se administreze un tratament profilactic cu antibiotice adecvate, cu o durată de două săptămâni de la vaccinare.

În anumite situații, se recomandă continuarea profilaxiei antibiotice pe toată durata tratamentului cu eculizumab până la 2-3 luni după oprirea acestuia.

Se recomandă vaccinurile contra serogrupurilor A, C, Y, W 135 și B, acolo unde acestea sunt disponibile, pentru prevenirea serogrupurilor meningococice frecvent patogene. Pacienții trebuie vaccinați în conformitate cu ghidurile medicale curente privind vaccinările.

Vaccinarea poate activa suplimentar complementul. În consecință, pacienții cu boli mediate de complement, inclusiv HPN, SHUa, MGg refractară și TSNMO, pot prezenta semne și simptome crescute ale bolii subiacente, cum sunt hemoliza (HPN), MAT (SHUa), exacerbarea MG (MGg refractară) sau recidiva (TSNMO). Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a depista simptomele bolii după vaccinarea recomandată.

Este posibil ca vaccinarea să nu fie suficientă pentru prevenirea infecției meningococice. Trebuie avute în vedere recomandările oficiale privind utilizarea corespunzătoare a chimioterapicelor antibacteriene. S-au raportat cazuri de infecție meningococică severă sau letală la pacienții tratați cu Eculizumab. Sepsisul este o manifestare frecventă a infecțiilor meningococice la pacienții tratați cu Eculizumab. Se recomandă monitorizarea tuturor pacienților pentru observarea primelor semne ale infecției meningococice, examinarea imediată în cazul suspectării infecției și tratament antibiotic

adecvat, dacă este cazul. Pacienții trebuie informați cu privire la aceste semne și simptome și cum să se adreseze fără întârziere pentru a obține asistență medicală. Medicii trebuie să discute cu pacienții despre avantajele și riscurile tratamentului cu Eculizumab și trebuie să asigure pacienților o broșură de informare și un card pentru siguranța pacienților.

Alte infecții sistemice

Datorită mecanismului său de acțiune, tratamentul cu Eculizumab trebuie să fie administrat cu precauție la pacienții cu infecții sistemice active. Pacienții pot prezenta sensibilitate crescută la infecții, în special cele determinate de *Neisseria* și de bacterii încapsulate. Au fost raportate infecții grave cu specii de *Neisseria* (altele decât *Neisseria meningitidis*), inclusiv infecții gonococice diseminate.

Se recomandă informarea pacienților prin prospectul medicamentului, pentru a crește gradul de conștientizare legat de posibilitatea apariției unor infecții grave și pentru a identifica semnele și simptomele acestora. Medicii trebuie să informeze pacienții cu privire la profilaxia gonoreei.

Sarcina

La femeile aflate la vârsta fertilă trebuie luată în considerare utilizarea contracepției adecvate în scopul prevenirii sarcinii în timpul tratamentului și timp de cel puțin 5 luni după ultima doză de tratament cu eculizumab.

Dacă tratamentul cu Eculizumab este considerat necesar în timpul sarcinii, după analiza individuală a raportului beneficiu/risc efectuată de medicul curant, se recomandă monitorizare atentă maternă și fetală.

Alăptarea

Nu se anticipează efecte asupra nou-născutului/sugarului alăptat, deoarece datele limitate disponibile sugerează că eculizumab nu se excretă în laptele uman. Cu toate acestea, din cauza limitărilor datelor disponibile, beneficiile alăptării din punct de vedere al dezvoltării și sănătății trebuie luate în considerare în conjuncție cu necesitatea clinică a administrării de eculizumab la mamă și cu orice reacții adverse posibile asupra copilului alăptat, cauzate de eculizumab sau de afecțiunea de fond a mamei.

Fertilitatea

Nu a fost efectuat niciun studiu specific cu eculizumab cu privire la fertilitate

V. Monitorizarea tratamentului

Se recomandă continuarea tratamentului cu Eculizumab pe toată durata vieții pacientului, cu excepția cazului în care condițiile clinice impun întreruperea tratamentului cu Eculizumab.

Pacienții cu HPN trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor hemolizei intravasculare, inclusiv prin valorile serice de lactat dehidrogenază (LDH).

De asemenea, pacienții cu HPN tratați cu Eculizumab trebuie monitorizați pentru depistarea hemolizei intravasculare prin măsurarea valorilor LDH și poate fi necesară modificarea dozei în timpul schemei recomandate de dozaj, de 14 +/- 2 zile, în timpul fazei de întreținere (până la fiecare 12 zile).

VI. Indicații de întrerupere a tratamentului

- Lipsa de complianță la tratament sau la evaluarea periodică;
- Reacții adverse severe la medicament (complicații infecțioase)
- Comorbidități amenințătoare de viață, cu prognostic rezervat;
- Decizia medicului curant, împreună cu pacientul, de a opri terapia
- Decizia unilaterală a pacientului de a opri terapia
- Deși nu există criterii clare de oprire a tratamentului cu eculizumab, indicația poate fi personalizată în cazul fiecărui pacient în funcție de riscul de recădere, numărul de recăderi anterioare, răspunsul la tratament.

Atentionari legate de întreruperea tratamentului:

- Dacă pacienții cu HPN întrerup tratamentul cu Eculizumab, aceștia trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea semnelor și simptomelor hemolizei intravasculare grave. Hemoliza gravă se identifică prin valori serice de LDH mai mari decât valorile anterioare tratamentului, asociate cu oricare dintre următoarele elemente: o scădere absolută mai mare de 25% a mărimii clonei de HPN (în absența diluției datorate transfuziei) în interval de o săptămână sau mai scurt; o valoare a hemoglobinei de <5 g/dl sau o scădere de >4 g/dl în interval de o săptămână sau mai scurt; angină; modificări ale stării mintale; o creștere de 50% a creatininemiei; sau tromboză.
- Pacienții care întrerup tratamentul cu Eculizumab trebuie monitorizați timp de minimum 8 săptămâni pentru a se detecta hemoliza gravă sau alte reacții.
- În cazul în care se produce o hemoliză gravă ca urmare a întreruperii tratamentului cu Eculizumab, se vor avea în vedere următoarele proceduri/tratamente: transfuzie (masă eritocitară) sau exsanguinotransfuzie dacă eritrocitele HPN reprezintă >50% din totalul eritrocitelor măsurate prin citometrie în flux; tratament anticoagulant; corticosteroizi; sau reluarea tratamentului cu Eculizumab. În studiile clinice HPN, 16 pacienți au întrerupt regimul de tratament cu Eculizumab. Nu au fost depistate semne de hemoliză gravă.

VIII. Prescriptori

Medici din specialitatea hematologie.

CONSIMTAMANT INFORMAT PENTRU ADMINISTRAREA TERAPIEI BIOLOGICE DE BLOCARE A COMPLEMENTULUI (ECULIZUMAB)

INTRODUCERE

Acest consimtamant este adresat adultilor care sufera de Hemoglobinurie paroxistica nocturna(HPN). Documentul ofera informatii despre Eculizumab, cum va fi administrat si informatii importante de siguranta pe care trebuie cunoscute.

CE ESTE ECULIZUMAB?

Eculizumab este un medicament folosit pentru a trata pacientii cu hemoglobinurie paroxistica nocturna in care sistemul imun al complementului are un rol central. Este un tip de anticorp monoclonal uman. Anticorpii sunt substante care in sange pot lega tinte specifice. Uman se refera la faptul ca au fost fabricati pentru a fi cat mai asemanatori cu anticorpii umani. Monoclonal inseamna ca toata medicatia provine dintr-o singura clona de anticorp si toate moleculele produse sunt identice.

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) este o boală clonală a celulelor stem hematopoietice, caracterizata prin hemoliza nonimuna, care produce un sindrom anemic cronic, diferite deficiente de organ si complicatii trombotice. Manifestările clinice sunt variabile și includ anemie hemolitică, tromboze ale vaselor de calibru mare și mediu (vene hepatice, abdominale, creier și piele), precum și un deficit moderat până la sever al hematopoiezei, care poate duce la pancitopenie.

În general, anemia se manifestă prin paloare, oboseală și dispnee. Datorita hemolizei intravasculare cronice, se caracterizeaza prin hemoglobinurie care este evidențiată prin producția de urină închisă la culoare din timpul nopții și dimineața, chiar hemoragică, context in care pacienții pot prezenta si fenomene de insuficiență renală, sindrom icteric. Pacienții prezintă frecvent spasme esofagiene (disfagie) care crează dureri și un disconfort permanent, împiedicând alimentarea și hidratarea, dureri lombare, dispnee ca urmare a sindromului anemic si afectarii pulmonare, iar prin creșterea bilirubinei, crize de litiază biliară.

Eculizumab este un anticorp care leaga una din partile sistemului complementului si o face inactiva. Asadar Eculizumab previne/reduce distrugerea vaselor de sange mici si formarea cheagurilor de sange, reduce simptomatologia si distrugerea de organe in cadrul acestei afectiuni. Cum HPN este o boala cronica, Eculizumab este prevazut ca tratament pentru termen-lung.

Intrebari frecvente

Care sunt datele de siguranta referitoare la Eculizumab?

INFORMATII DE SIGURANTA IMPORTANTE

Cum Eculizumab blocheaza o parte a sistemului imun, creste riscul infectiei cu un tip de bacterie, numita Neisseria meningitidis. Aceasta poate cauza meningita care este o inflamare puternica a creierului sau infectie severa a sangelui.

Aceste infectii necesita ingrijire de specialitate urgenta, deoarece pot fi rapid fatale sau amenintatoare de viata sau pot fi urmate de dizabilitati majore.

Este important sa intelegeti masurile de precautie care trebuiesc luate pentru a reduce riscul acestor infectii si ceea ce trebuie facut daca sunteti ingrijorati ca ati putea avea aceasta infectie (vezi mai jos).

Inainte de a incepe tratamentul cu Eculizumab trebuie sa fiti vaccinati impotriva infectiei meningococice sau sa fiti pe tratament profilactic antibiotic . In unele cazuri poate fi necesar tratamentul antibiotic profilactic de lunga durata pentru a reduce riscul infectiei cu Neisseria meningitides, pana cand vaccinul va avea timp sa isi faca efectul.

Medicul dumneavoastra curant sau asistenta vor avea grija sa primiti acest vaccin cu cel putin 2 saptamani inaintea primei administrari intravenoase, sau daca nu e posibil, veti primi un antibiotic pentru cel putin 2 saptamani, pentru a reduce riscul infectiei pe durata tratamentului.

Care sunt simptomele care ar trebui sa ma alerteze in timpul tratamentului?

Vaccinarea reduce riscul de a devolta infectia, dar nu elimina riscul complet.

Va trebui sa fiti constienti de semnele si simptomele infectiei si sa informati imediat medicul dumneavoastra curant, daca aveti una din urmatoarele simptome:

- Durei de cap cu greata si varsaturi
- Dureri de cap cu gat sau ceafa intepenita
- Febra
- Eruptie
- Confuzie
- Dureri musculare severe combinate cu simptome de gripa
- Sensibilitate la lumina

Daca nu puteti contacta medicul dumneavoastra, mergeti la departamentul de Urgente si descrieti situatia medicala si terapia primita.

Care sunt pasii pe care ar trebui sa-I urmez inainte de a incepe tratamentul?

Inainte inceperii tratamentului cu Eculizumab, medicul curant va discuta importanta urmatoarelor aspecte:

- Primirea vaccinului impotriva meningitei pentru a reduce riscul infectiei cu bacteria Neisseria meningitidis
- Intelegerea simptomelor asociate acestei infectii si ceea ce trebuie facut daca sunt prezente simptome
- Continuarea si intreruperea tratamentului cu Eculizumab trebuie sa fie monitorizata cu grija de catre medicul curant

Medicul sau asistenta vor avea grija sa primiti vaccinul impotriva infectiei meningococice cu 2 saptamani inaintea primei administrari si in unele cazuri administrarea unui antibiotic specific pentru a reduce riscul infectiei cu Neisseria meningitides.

In plus, veti fi monitorizati cu grija, pentru depistarea infectiei meningococice si a altor infectii, pe durata tratamentului.

Cum incep terapia cu Eculizumab?

Eculizumab trebuie prescris de catre un medic.

Veti primi un pachet de inceput care contine:

- **Cardul de siguranta al pacientului:** este foarte importanta identificarea rapida si tratarea anumitor tipuri de infectie la pacientii care primesc Eculizumab; asadar veti primi un Card de siguranta care contine simptomele specifice pe care dumneavoastra trebuie intotdeauna sa le urmariti. Purtati cu dumneavoastra intotdeauna acest card si aratati-l oricarui reprezentant al sistemului medical.
- **Brosura de informare a pacientului cu HPN**
- Medicul dumneavoastra va va oferi participarea in **Registrul HPN**

Cum se administreaza Eculizumab ?

Eculizumab este administrat prin **injecare intravenoasa, sub forma de perfuzie intravenoasa care dureaza intre 25 si 45 minute (max 90 min)**. Trebuie preparata si administrata de catre medic sau alta persoana calificata (asistenta medicala) in domeniul sanatatii. Asa cum se intampla cu toate medicamentele administrate intravenos, Eculizumab poate cauza reactii adverse imediate sau intarziate. Va rugam, contactati medicul daca aceasta se intampla.

Dupa fiecare injecare veti fi monitorizati pentru o ora. Veti observa cu atentie instructiunile date de medicul dumneavoastra.

Care sunt dozele de Eculizumab folosite?

Faza initiala:

In fiecare saptamana din primele patru saptamani, medicul va administra o perfuzie intravenoasa cu Eculizumab diluat. Fiecare perfuzie contine o doza de 600mg (2 flacoane a 30ml) si va dura 25-45 minute (pana la 90 min).

Faza de mentinere:

In saptamana a cincea, medicul va va administra o perfuzie intravenoasa de Eculizumab diluat, 900mg (3 flacoane de 30ml) pe parcursul a 25-45 minute (pana la 90 min).

Dupa a cincea saptamana, medicul d-voastra va administra 900mg (3 flacoane a 30 ml), la fiecare 2 saptamani, ca tratament de lunga durata. Terapia poate fi individualizata si intervalul intre administrari poate creste.

Este foarte important sa nu lipsiti sau amanati oricare dintre programarile de administrare a tratamentului, in vederea continuarii blocarii eficiente a activarii complementului si a prevenirii/reducerii distrugerii vaselor de sange mici si formarii cheagurilor de sange.

Cat timp trebuie sa iau Eculizumab?

Deoarece HPN este o **boala cronica** Eculizumab este prevazut ca un **tratament de durata**.

Pacientii care au inceput tratamentul cu Eculizumab trebuie sa continue sa primeasca aceasta terapie, chiar daca se simt mai bine.

Intreruperea sau incheierea tratamentului cu Eculizumab poate cauza revenirea simptomelor HPN, dupa oprirea tratamentului cu Eculizumab

Toti pacientii care au intrerupt tratamentul cu Eculizumab au prezentat revenirea semnelor si simptomelor HPN. Nu trebuie intrerupeti tratamentul cu Eculizumab fara sa discutati aceasta cu medicul dumneavoastra.

Daca planuiti sa opriti tratamentul cu Eculizumab, inainte trebuie sa vorbiti cu medicul dumneavoastra despre posibilele efecte secundare si riscuri .

Acestea pot fi:

- Urinare scazuta (probleme cu rinichii),
- Confuzie sau schimbare in starea dumneavoastra de alerta.
- Modificare ale testelor de sange: o scadere semnificativa a numarului de trombocite, deoarece ele sunt folosite in formarea cheagurilor de sange, o crestere semnificativa a distrugerii celulelor rosii, sau o crestere a nivelului seric de creatinina (afectare renala acuta)
- Dureri de piept sau angina, scurtarea respiratiei

Sunt si alte consideratii pe care trebuie sa le am in vedere cat primesc Eculizumab?

Riscurile infectioase

Datorita modului in care Eculizumabul actioneaza in organismul dumneavoastra, acesta trebuie administrat cu precautie, daca aveti o infectie sistemica

Reactii alergice

Eculizumab contine o proteina care pot cauza reactii alergice la anumiti oameni. Daca prezentati semne si simptome dupa ce ati primit Eculizumab, adresati-va unui medic. Cu toate acestea, reactiile alergice raportate au fost extrem de rare.

Alte medicatii

Este important sa intelegeti ca anumite medicamente pe care le primiti nu trebuie schimbate fara a va consulta medicul. Va rugam, fiti siguri ca medicul dumneavoastra stie toate medicamentele pe care le luati.

Disfunctii Renale (rinichi) si Hepatice (ficat)

Daca suferiti de insuficienta renala sau hepatica, va rog sa informati medicul inainte de tratament.

Sarcina

Spuneti medicului inaintea inceperii tratamentului cu Eculizumab daca sunteti insarcinata sau planuiti sa ramaneti insarcinata. Eculizumab strabate placenta si poate fi regasit in sangele fatului sau nou-nascutului

Alaptarea

Datele limitate disponibile sugerează că eculizumab nu se excretă în laptele uman, însă nu poate fi exclusă posibilitatea ca Eculizumab să treacă în laptele pe care copilul dumneavoastra il primește.

Persoanele varstnice

Nu exista date care sa sugereze ca sunt necesare precautii speciale la persoanele varstnice- desi experienta administrarii de Eculizumab la aceasta grupa de varsta este inca limitata.

Efecte adverse

Eculizumab este in general bine tolerat. Cele mai comune reactii adverse raportate in studiile clinice au fost: dureri de cap, ameteala, greata, febra (pirexie) si scaderea numarului de celule albe din sange (leucopenie). Durerile de cap frecvent sunt moderate si nu persista dupa faza initiala de administrare a medicamentului.

Subsemnatul,
in calitate de pacient diagnosticat cu HPN, internat in sectia, in urma parcurgerii acestor informatii despre produs (DCI: Eculizumabum) precum si a informatiilor medicale oferite de medicul curant in Hemoglobinuria paroxistica nocturna, declar pe propria raspundere ca sunt de acord cu administrarea acestui medicament.

Mentionez ca mi s-au explicat si am inteles riscurile evolutiei in absenta acestui tratament, precum si cele legate de administrarea lui, inclusiv efectele lui adverse, conform rezumatului caracteristicilor produsului Eculizumab.

Mentionez, de asemenea, ca mi s-a raspuns la toate intrebarile legate de boala si de schema terapeutica si nu am neclaritati.

Am fost informat/a de obligativitatea imunizarii impotriva infectiei meningococice si sunt de acord cu procurarea si efectuarea acestuia in cel mai scurt timp.

Nume și prenume pacient Data

Semnatură pacient

Nume și prenume medic Data

Semnatură medic

15. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 294 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 295 cod (M03BX04): DCI TOLPERISONUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 295 cod (M03BX04): DCI TOLPERISONUM

I. INDICAȚIE TERAPEUTICĂ:

Tratamentul simptomatic al spasticității după accident vascular cerebral la adulți.

II. CRITERII DE INCLUDERE IN TRATAMENT:

Tolperisonul este un medicament care acționează asupra sistemului nervos central. Este indicat pentru tratamentul tonusului musculaturii scheletice crescut patologic după un accident vascular cerebral la adulți.

III. CRITERII DE EXCLUDERE/CONTRAINDICAȚII:

- Pacienții care suferă de insuficiență renală sau hepatică severe
- Pacienții care au alergii la tolperison, la medicamente care conțin eperison sau la oricare dintre celelalte componente menționate în prospectul medicamentului
- Pacienții care suferă de Miastenia gravis
- Pacienții care alăptează.

IV. TRATAMENT

Deși tolperisonul este un compus cu acțiune centrală, potențialul său de sedare (scădere a atenției) este mic. În cazul administrării concomitente cu alte relaxante musculare cu acțiune centrală, trebuie luată în considerare reducerea dozei de tolperison.

Comprimatele se administrează după mese, cu un pahar de apă. Consumul insuficient de alimente poate reduce efectul tolperisonului.

Dozele recomandate sunt de:

- 1-3 comprimate 50 mg tolperison de trei ori pe zi
- 1 comprimat 150 mg tolperison de trei ori pe zi

V. PRECAUȚII. ATENȚIONĂRI

- Tolperisonul poate **crește efectele unor medicamente**, cum sunt: tioridazina (antipsihotic), tolterodina (utilizată pentru tratamentul incontinenței urinare), venlafloxina (antidepresiv), atomoxetina (utilizată pentru tratamentul tulburării de hiperactivitate cu deficit de atenție – ADHD), desipramina (antidepresiv), dextrometorfanul (pentru suprimarea tusei), metoprololul (un beta-blocant utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale și anginei pectorale (durerii în piept)), nebivololul (un beta- blocant utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale și insuficienței cardiace) și perfenazina (antipsihotic).

- Tolperisonul **mărește efectul acidului niflumeric**; de aceea trebuie luată în calcul reducerea dozei de acid niflumeric sau alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) în cazul administrării concomitente.
- *Reacții de hipersensibilitate*

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent pe parcursul experienței după punerea pe piață a medicamentelor care conțin tolperison au fost reacții de hipersensibilitate. Reacțiile de hipersensibilitate au variat de la reacții ușoare la nivelul pielii la reacții sistemice severe (de exemplu șoc alergic).

Se pare că femeile, pacienții mai în vârstă sau cei tratați concomitent cu alte medicamente (în principal cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene - AINS) prezintă un risc mai mare de a prezenta reacții de hipersensibilitate. De asemenea, pacienții cu antecedente de alergie la medicamente, boli sau afecțiuni alergice (cum sunt: atopia, febra fânului, astmul bronșic, dermatita atopică cu nivele mari ale IgE în ser, urticaria) sau cei care suferă în același timp de infecții virale sunt supuși unui risc mai mare de a prezenta reacție alergică la acest medicament.

Primele semne ale hipersensibilității sunt: înroșire a feței, erupție trecătoare pe piele, mâncărime severă la nivelul pielii (cu noduli), respirație șuierătoare, respirație dificilă, cu sau fără umflare a feței, buzelor, limbii și/sau gâtului, dificultate la înghițire, bătăi rapide ale inimii, tensiune arterială mică, scădere rapidă a tensiunii arteriale.

VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

Insuficiență renală

Controlul medical de rutină va include monitorizarea frecventă a funcției rinichilor și a bolii dumneavoastră pe parcursul tratamentului cu tolperisonul deoarece a fost observată o frecvență mai mare a reacțiilor adverse la acest grup de pacienți.

Insuficiență hepatică

Controlul medical de rutină va include monitorizarea frecventă a funcției ficatului pe parcursul tratamentului cu tolperison deoarece a fost observată o frecvență mai mare a reacțiilor adverse la acest grup de pacienți.

VII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI

Întreruperea tratamentului poate fi luată în considerare la pacienții care dezvoltă insuficiență renală sau hepatică severe, sau reacții alergice pe perioada tratamentului cu tolperison.

VIII. PRESCRIPTORI

Tratamentul cu tolperisonum trebuie inițiat de către un medic în specialitatea neurologie, medicină fizică și de reabilitare și poate fi continuat și de medicul de familie în dozele și pe durata menționate în scrisoarea medicală.”

16. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 295 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 296 cod (N04BC07): DCI APOMORFINUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 296 cod (N04BC07): DCI APOMORFINUM

DEFINIȚIA AFECȚIUNII

Boala Parkinson este a doua boală neurodegenerativă ca frecvență după boala Alzheimer. Ca regulă generală, vârsta de debut a bolii este între 40 și 70 ani, cu un vârf în decada a 6-a de vârstă, având o prevalență de circa 1% la vârsta de 65 ani și de 3,5% la 85 ani. Sindromul parkinsonian, definitoriu din punct de vedere clinic pentru diagnostic, se poate întâlni în boala Parkinson primară, o serie de sindroame Parkinson-plus (sindroame parkinsoniene atipice) cât și secundar diferitelor etiologii (vasculare, traumatice, infecțios-inflamatorii, toxice, medicamentoase, etc.).

Din punct de vedere etiopatogenic, boala Parkinson primară este consecința unui proces degenerativ neuronal difuz al sistemului nervos central, în care primele leziuni apar în trunchiul cerebral inferior și care, progresând, determină la un moment dat o degenerescență și a celulelor dopaminergice din substanța neagră mezencefalică (pars compacta), suficient de mare pentru a dezorganiza sistemul de control al activității motorii de la nivelul ganglionilor bazali.

Boala Parkinson primară este o afecțiune cu evoluție progresivă, care începe cu mulți ani înaintea debutului clinic și care are o evoluție continuă după aceea în următorii circa 15 ani sau mai mult. Viteza de progresie este variabilă de la pacient la pacient.

DIAGNOSTICUL AFECȚIUNII

DIAGNOSTICUL de boală Parkinson se bazează pe evidențierea clinică a tabloului motor de PARKINSONISM asociat sau nu și cu alte semne non-motorii, urmat de realizarea unui diagnostic diferențial cu alte afecțiuni care pot avea un tablou clinic asemănător (v. Ghidul de diagnostic și tratament al SNR).

Alături de examenul clinic, investigația de prima linie care trebuie efectuată este examenul IRM cerebral, singurul dintre investigațiile de rutină care poate exclude cele mai multe dintre afecțiunile însoțite clinic de parkinsonism. În cazurile în care examenul IRM cerebral nu este disponibil imediat, trebuie efectuat obligatoriu cel puțin un examen CT cerebral.

TRATAMENTUL AFECȚIUNII

În stadiile mai avansate de evoluție, tratamentul este prin definiție un tip de terapie bazat pe asocieri multiple de medicamente, care necesită de la o etapa la alta reevaluare și individualizare și este în conformitate cu ghidurile de tratament internaționale, adoptate și de Societatea de Neurologie din România în ghidul național de terapie a bolii Parkinson. Pe măsură ce boala progresează în timp, tulburările motorii în special, dar și celelalte simptome parkinsoniene se agravează, ajungând să afecteze calitatea vieții zilnice și independența pacientului pentru efectuarea activităților curente.

O a doua mare problemă care se ridică la majoritatea acestor pacienți este apariția complicațiilor medicamentoase induse de medicația dopaminergică, în mod particular de levodopa. De aceea, pe

de o parte se impune introducerea la un moment dat a tratamentului cu levodopa (dacă nu a fost introdus chiar de la început), deoarece acest medicament este în prezent cel mai eficient din punct de vedere al controlului simptomatologiei motorii, dar, pe de altă parte, crește riscul de apariție a fluctuațiilor motorii și non-motorii precum și a diskineziilor induse de levodopa. Pentru pacienții cu boala Parkinson în stadiu avansat în care apar fluctuații motorii și/sau non-motorii asociate sau nu cu diskinezii se păstrează asocierea medicamentoasă bazată pe levodopa asociată cu inhibitor de decarboxilază și entacapone, cu agonist dopaminergic, eventual și cu rasagilină sau selegilină și se tentează ajustarea dozelor și ajustarea orarului de administrare a medicamentelor.

Chiar în situația în care pacientul are o schemă terapeutică complexă și completă, corect utilizată, la un moment dat în evoluție este posibil ca intervalele de “off” să fie lungi și/sau severe iar diskineziile să fie dizabilitante.

Conform protocolului de tratament, în această situație se recomandă fie înlocuirea preparatului de levodopa utilizat cu o formă orală dispersibilă de levodopa, **fie, cu cele mai eficiente rezultate clinice, administrarea parenterală a unui agonist dopaminergic (apomorfina)** (nivel de recomandare C, Horstink et al., 2006).

I. Indicație terapeutică:

Tratamentul fluctuațiilor motorii (fenomenul „on-off”) la pacienții cu boală Parkinson insuficient controlată prin administrarea altor medicamente antiparkinsoniene.

II. Criterii de includere în tratament:

În situația în care apare o agravare semnificativă a simptomatologiei parkinsoniene, cu perioade semnificative de “off”, deși pacientul are o schemă terapeutică complexă și completă, corect utilizată, se recomandă administrarea parenterală a unui agonist dopaminergic (apomorfina). Apomorfina este recomandată ca soluție terapeutică pentru: fenomenul de deteriorare de sfârșit de doză („wearing-off”), pentru raspunsul de tip „delayed-on/no-on”, pentru fenomenele de „off” (motorii și non-motorii), pentru fenomenele de „on-off”. (*Ref. Ghidul de diagnostic și tratament în boala Parkinson al Societății de Neurologie din România*)

Pacienții selectați pentru tratamentul cu apomorfina trebuie să fie capabili să recunoască debutul propriilor simptome „off” și să-și injecteze singuri sau, ca alternativă, să aibă la dispoziție o persoană care îi îngrijește, capabilă să efectueze injecția atunci când este necesar.

Înainte de a începe tratamentul cu apomorfina, trebuie optimizat tratamentul cu levodopa al pacientului, levodopa fiind administrată în asociere sau nu cu agoniști de dopamină.

De regulă, va trebui ca pacienții tratați cu apomorfina să înceapă să ia domperidonă cu cel puțin două zile înainte de inițierea terapiei. Doza de domperidonă trebuie să fie titrată la doza minimă eficientă și întreruptă cât mai curând posibil.

Înainte de a se decide inițierea tratamentului cu domperidonă și apomorfina, trebuie evaluați factorii de risc pentru prelungirea intervalului QT la fiecare pacient, pentru a asigura faptul că beneficiile depășesc riscurile. Evaluarea trebuie să se facă înainte de inițierea tratamentului, precum și în timpul tratamentului.

Trebuie să se efectueze o electrocardiogramă: înainte de tratamentul cu domperidonă, în faza de inițiere a tratamentului, ulterior, în funcție de necesitățile clinice.

III. Criterii de excludere a pacienților din tratament

- pacienții care au contraindicație la apomorfina:
 - pacienții cu depresie respiratorie, demență, boli psihotice sau insuficiență hepatică
 - copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani
- tratamentul cu apomorfina HCl nu trebuie administrat la pacienții care prezintă un răspuns „on” la tratamentul cu levodopa, asociat cu diskinezie sau distonie severe.

- apomorfina nu trebuie administrat pacienților care au o hipersensibilitate cunoscută la apomorfina sau la orice excipienți ai medicamentului.
- apomorfina nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

IV. Schema de tratament: doze și mod de administrare

Mod de administrare

Apomorfina Pen 10 mg/ml soluție injectabilă (**face obiectul unui contract cost-volum**) se administrează pe cale subcutanată prin injecție intermitentă, în bolus.

Doze - Determinarea dozei prag

Doza adecvată pentru fiecare pacient este stabilită treptat, utilizând scheme terapeutice în cadrul cărora dozele sunt crescute progresiv. Este sugerată următoarea schemă terapeutică:

1 mg de apomorfina HCl (0,1 ml), adică aproximativ 15 – 20 micrograme/kg, poate fi injectat subcutanat în timpul perioadei hipokinetice sau „off” iar pacientul trebuie ținut sub observație timp de 30 minute, în vederea apariției unui răspuns motor. Dacă nu există răspuns sau se obține un răspuns inadecvat, se injectează subcutanat o a doua doză de apomorfina HCl 2 mg (0,2 ml) iar pacientul este ținut sub observație timp de alte 30 minute, în vederea apariției unui răspuns adecvat. Dozele pot fi crescute prin utilizarea de injecții progresive, cu un interval de cel puțin patruzeci de minute între administrările succesive, până când se obține un răspuns motor satisfăcător.

Stabilirea tratamentului

După ce s-a determinat doza adecvată, se poate administra o singură injecție subcutanată la nivelul părții inferioare a abdomenului sau părții externe a coapsei, la primele semne de apariție ale unui episod „off”. Modificarea dozei poate fi efectuată în funcție de răspunsul pacientului.

Doza optimă de clorhidrat de apomorfina variază de la persoană la persoană dar, odată stabilită, rămâne relativ constantă pentru fiecare pacient.

Doza zilnică de apomorfina variază în limite largi între pacienți, în mod obișnuit fiind cuprinsă în intervalul 3 – 30 mg, administrată sub formă de 1 – 10 injecții și uneori nu mai puțin de 12 injecții zilnic. Se recomandă ca doza totală zilnică de apomorfina HCl să nu depășească 100 mg, iar injecțiile administrate separat în bolus nu trebuie să depășească 10 mg.

V. PRECAUȚII. ATENȚIONĂRI

- Apomorfina HCl trebuie administrat cu prudență la pacienți cu *boli renale, pulmonare sau cardiovasculare* precum și la *persoane predispușe la greață și vărsături*. Se recomandă prudență suplimentară în timpul inițierii tratamentului la pacienții vârstnici și/sau debilitați.
- Deoarece administrarea de apomorfina poate provoca hipotensiune arterială, chiar și în cazul în care este administrat tratament prealabil cu domperidonă, se impune atenție la pacienții cu *cardiopatie preexistentă* sau la *pacienții cărora li se administrează medicamente vasoactive, cum sunt antihipertensivele*, în special la pacienții cu hipotensiune posturală preexistentă.
- Deoarece administrarea de apomorfina, în special la doze mari, poate provoca prelungirea intervalului QT, se impune prudență atunci când se tratează *pacienți cu risc de aritmie de tipul torsadei vârfulor*. Atunci când se utilizează în asociere cu domperidona, trebuie să fie evaluați cu atenție factorii de risc ai fiecărui pacient. Factorii de risc importanți includ afecțiunile cardiace preexistente grave, de exemplu *insuficiență cardiacă congestivă, insuficiență hepatică gravă*

sau dezechilibre electrolitice semnificative. Trebuie evaluate, de asemenea, medicațiile care pot afecta echilibrul electrolitic, metabolismul CYP3A4 sau intervalul QT. Se recomandă monitorizarea pentru decelarea eventualelor efecte asupra intervalului QTc. Pacientului trebuie să i se spună să raporteze posibilele simptome cardiace, inclusiv palpitații, sincopă sau cvasi-sincopă.

- Pacienții trebuie să raporteze modificările clinice care ar putea conduce la *hipokaliemie*, de exemplu gastroenterita sau inițierea terapiei cu diuretice. La fiecare vizită medicală trebuie să fie reevaluați factorii de risc.
- Administrarea de apomorfina este asociată cu *reații subcutanate locale*. Acestea pot fi uneori reduse prin schimbarea locurilor de injectare pentru a evita zonele cu nodularități sau indurații.
- La pacienții cărora li s-a administrat apomorfina s-au raportat *anemie hemolitică și trombocitopenie*. Analizele hematologice trebuie efectuate la intervale periodice, ca și în cazul administrării levodopei concomitent cu apomorfina.
- Se impune prudență când se asociază apomorfina cu alte medicamente, în special cu cele cu un indice terapeutic îngust. Medicamentele *neuroleptice* pot avea efect antagonist, dacă sunt utilizate concomitent cu apomorfina. *Interacțiunea între clozapină și apomorfina este posibilă*; cu toate acestea, clozapina poate fi utilizată, de asemenea, pentru reducerea simptomelor complicațiilor neuropsihice. Chiar și în cazul în care este administrată în asociere cu domperidona, apomorfina poate potența efectele antihipertensive ale acestor medicamente. Se recomandă evitarea administrării concomitente a apomorfinei cu alte medicamente despre care se cunoaște faptul că prelungesc intervalul QT.
- Problemele neuropsihice coexistă la mulți pacienți cu boală Parkinson avansată acestea pot fi exacerbate de către apomorfina. Se impune o atenție specială atunci când se administrează apomorfina la acești pacienți.
- Administrarea de apomorfina a fost asociată cu apariția *somnolenței și cu apariția episoadelor de somn cu debut brusc*, în special la pacienții cu boală Parkinson. Pacienții trebuie informați asupra acestui lucru și sfătuiți să aibă grijă în cazul în care conduc vehicule sau folosesc utilaje în timpul tratamentului cu apomorfina. Pacienții care au prezentat somnolență și/sau un episod de somn cu debut brusc trebuie să evite conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor. În plus, poate fi luată în considerare o reducere a dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului.
- *Tulburări ale controlului impulsurilor* - Pacienții trebuie monitorizați regulat pentru dezvoltarea de tulburări ale controlului impulsurilor. Pacienții și îngrijitorii trebuie să fie conștientizați de faptul că simptomele comportamentale ale tulburărilor de control al impulsurilor, inclusiv dependența patologică de jocurile de noroc, creșterea libidoului, hipersexualitatea, cumpăraturile compulsive, creșterea necontrolată a apetitului și consumul compulsiv de alimente pot apărea la pacienții tratați cu agoniști dopaminergici, inclusiv apomorfina. Trebuie luată în considerare micșorarea dozei / întreruperea tratamentului prin reducerea progresivă a dozei dacă apar astfel de simptome.
- *Sindromul de dereglare a dopaminei (SDD)* este o tulburare adictivă care conduce la utilizarea excesivă a medicamentului, observată la unii pacienți tratați cu apomorfina. Înainte de inițierea tratamentului, pacienții și îngrijitorii trebuie să fie avertizați cu privire la riscul potențial de apariție a SDD.

Apomorfina Pen 10 mg/ml soluție injectabilă în pen multidoză conține bisulfid de sodiu, care poate provoca rareori reacții alergice severe și bronhospasm. apomorfina Pen 10 mg/ml conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per 10 ml, adică este în esență „fără sodiu”.

VI. ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI

Întreruperea definitivă a tratamentului poate fi luată în considerare la pacienții care au prezentat somnolență și/sau un episod de somn cu debut brusc și care sunt nevoiți să conducă vehiculele sau să folosească utilaje. Trebuie luată în considerare micșorarea dozei până la întreruperea tratamentului la pacienții cu tulburări ale controlului impulsurilor.

VII. PRESCRIPTORI:

Tratamentul cu apomorfină trebuie inițiat în cadrul unei clinici de specialitate. Pacientul trebuie supravegheat de către un medic neurolog cu experiență în tratamentul bolii Parkinson.”

17. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 296 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 297 cod (N07XX06): DCI TETRABENAZINUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 297 cod (N07XX06): DCI TETRABENAZINUM

Tetrabenazina este un medicament care acționează la nivelul sistemului nervos central, probabil printr-o depleție reversibilă a monoaminelor cerebrale.

I. INDICAȚIE TERAPEUTICĂ

Tratamentul simptomatic al mișcărilor involuntare în boala Huntington.

II. CRITERII DE INCLUDERE IN TRATAMENT

- Varsta >18 ani
- Pacient cu diagnostic confirmat de boala Huntington care prezintă mișcări involuntare (de tip coreic, atetozic, etc.) care interferează cu calitatea vieții acestuia

III. CRITERII DE EXCLUDERE/CONTRAINDICAȚII

- Pacienții alergici la tetrabenazină
- Pacienții tratați cu rezerpină
- Pacienții tratați cu inhibitori de monoaminoxidază (MAO)
- Pacienții cu afecțiuni hepatice
- Pacienții diagnosticați cu boală Parkinson
- Pacienții diagnosticați cu depresie
- Pacienții care prezintă ideea de auto-vătămare sau suicide
- Pacientele care alăptează
- Pacienții diagnosticați cu feocromocitom
- Pacienții diagnosticați cu o tumoră dependent de prolactină (de ex. cancer mamar, tumori hipofizare)

IV. TRATAMENT

Comprimatele se administrează cu un pahar cu apă. Tratamentul se începe cu jumătate de comprimat de 25 de mg o dată pe zi (12,5 mg tetrabenazină), frecvența administrării poate fi crescută la până la trei doze pe zi și doza poate fi escaladată treptat, cu câte o jumătate de comprimat la 3-4 zile, până la doza maximă admisă, de 8 comprimate (200 de mg) zilnic sau până la apariția efectelor adverse (sedare, parkinsonism, depresie). Dacă după 7 zile de administrare a dozei maxime admise sau tolerate nu apare nicio ameliorare a mișcărilor involuntare este puțin probabil ca această ameliorare să survină ulterior.

V. PRECAUȚII. ATENȚIONĂRI

Nu se recomandă a se prescrie Tettrabenazina în asociere cu următoarele medicamente: levo-dopa, rezerpină, inhibitori de MAO-B, anumite antidepressive, opioizi, beta-blocante, antihipertensive, hipnotice, neuroleptice.

Se recomandă abținerea de la consumul de alcool pe tot parcursul tratamentului cu tetrabenazină.

Antidepressivele care inhibă CYP2D6 (fluoxetină, paroxetină, terbinafină, moclobemidă, chinidină) pot crește concentrațiile plasmatice ale metabolitului activ al tetrabenazinei și dozele au nevoie de ajustare adesea.

Tetrabenazina nu trebuie administrată în timpul sarcinii și alăptării.

Este posibil ca tetrabenazina să inducă somnolență la anumiți pacienți și în acest fel să interfere cu capacitatea de a conduce vehicule și utilaje, există însă o variabilitate de răspuns individual importantă.

VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

Este necesară monitorizarea tensiunii arteriale (scăderea tensiunii arteriale este un efect advers care apare la până 10% dintre pacienți). Pacienții trebuie urmăriți pentru detectarea apariției efectelor adverse celor mai frecvente, și anume somnolența (mai ales la doze mari), depresia, parkinsonismul.

VII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI

Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare în condiția:

- alergiei la tetrabenazină
- apariției unor reacții adverse semnificative, care interferează cu calitatea vieții pacienților (somnolență, depresie, parkinsonism, etc.).
- dacă după 7 zile de administrare a dozei maxime admise sau tolerate nu apare nicio ameliorare a mișcărilor involuntare

VIII. PRESCRIPTORI

Tratamentul cu tetrabenazină trebuie inițiat/recomandat/continuat de către un medic din specialitatea neurologie.

18. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 297 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 298 cod (R07AX30): DCI LUMACAFTORUM+IVACAFTORUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 298 cod (R07AX30): DCI LUMACAFTORUM+IVACAFTORUM

I. INDICAȚII TERAPEUTICE

Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) comprimate este indicat pentru tratamentul pacienților cu fibroză chistică (FC), cu vârsta de 6 ani și peste, cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR.

II. CRITERII DE INCLUDERE

- Pacienții diagnosticați cu fibroză chistică având genotip homozigot pentru mutația F508 prin test genetic
- Testul sudorii la începerea tratamentului (nu este obligatoriu)
- Vârsta de 6 ani și peste
- 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.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Vârsta sub 6 ani
- Pacienții cu fibroză chistică și genotip heterozigot F508
- 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 (pentru componenta de ivacaftor)

IV. CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI

- 1. Efecte adverse respiratorii severe (bronhospasm, dispnee, scăderea marcată a FEV1 față de valoarea inițială)*
- 2. Pacient necompliant la evaluările periodice*
- 3. Renunțarea la tratament din partea pacientului*
- 4. Întreruperea din cauza reacțiilor adverse (altele decât cele respiratorii)*

- 5. 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.

V. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Lumacaftor/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 genotip homozigot DF508. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, înainte de începerea tratamentului trebuie aplicată o metodă de genotipare precisă și validată, pentru a confirma prezența acestui genotip.

Vârsta	Doza	Doza zilnică totală
Între 6 și 11 ani	2 comprimate de lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg la interval de 12 ore	lumacaftor 400 mg/ ivacaftor 500 mg
12 ani și peste	2 comprimate de lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg la interval de 12 ore	lumacaftor 800 mg/ ivacaftor 500 mg

Administrare:

Medicația trebuie administrată sincron cu alimente având un conținut lipidic, la o masă sau o gustare la care se asociază enzime pancreatice.

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

Nu se administrează cu suc de grepfruit sau de portocale roșii, ceai de sunătoare.

Atenționări și precauții speciale:

Dacă pacientul uită să ia o doză, o poate primi în interval de 6 ore de la momentul uzual în care primea respectiva doză 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 Lumacaftor/Ivacaftor pot fi modificate în cazul asocierii cu medicamente inhibitoare CYP3A și la pacienții cu afectare hepatică 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 anomaliilor. După rezolvarea creșterilor transaminazelor, trebuie să fie evaluat raportul risc/beneficiu al reluării tratamentului.

Tabel 1. Recomandări privind ajustarea dozei la pacienții cu afectare hepatică

Afectare hepatică	Ajustare doză	Doza zilnică totală
Afectare ușoară (Child-Pugh Class A)	<u>Nu necesită ajustarea dozei!</u>	<u>Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani</u> 400 mg lumacaftor + 500 mg ivacaftor <u>Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste</u> 800 mg lumacaftor + 500 mg ivacaftor

Afectare moderată (Child-Pugh Class B)	<p><u>Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani</u> 2 comprimate de 100 mg/125 mg dimineața + 1 comprimat de 100 mg/125 mg seara (12 ore mai târziu)</p> <p><u>Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste</u> 2 comprimate de 200 mg/125 mg dimineața + 1 comprimat de 200 mg/125 mg seara (12 ore mai târziu)</p>	<p><u>Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani</u> 300 mg lumacaftor + 375 mg ivacaftor</p> <p><u>Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste</u> 600 mg lumacaftor + 375 mg ivacaftor</p>
Afectare hepatică severă (Child-Pugh clasa C)	<p><u>Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani</u> 1 comprimat de 100 mg/125 mg dimineața + 1 comprimat de 100 mg/125 mg seara (12 ore mai târziu) sau o doză zilnică redusă</p> <p><u>Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste</u> 1 comprimat de 200 mg/125 mg dimineața + 1 comprimat de 200 mg/125 mg seara (12 ore mai târziu) sau o doză zilnică redusă</p>	<p><u>Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani</u> 200 mg lumacaftor + 250 mg ivacaftor sau o doză zilnică redusă</p> <p><u>Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste 400 mg lumacaftor + 250 mg ivacaftor sau o doză zilnică redusă</u></p>

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

Reacții adverse respiratorii

Reacțiile adverse respiratorii (disconfortul la nivelul toracelui, dispneea, bronhospasmul și respirația anormală) au fost mai frecvente în timpul inițierii terapiei cu lumacaftor/ivacaftor. Evenimentele respiratorii grave au fost observate mai frecvent la pacienții cu afectare respiratorie severă. Experiența clinică la pacienții cu FEV1 < 40 % este limitată și se recomandă monitorizarea suplimentară a acestor pacienți în timpul inițierii terapiei. Nu există experiență privind inițierea tratamentului cu lumacaftor/ivacaftor la pacienții care manifestă o exacerbare pulmonară și, ca atare, inițierea tratamentului la pacienții care manifestă o exacerbare pulmonară, la acel moment, nu este recomandabilă.

Efect asupra tensiunii arteriale

S-a observat creșterea tensiunii arteriale la unii pacienți tratați cu lumacaftor/ivacaftor. Tensiunea arterială trebuie monitorizată periodic, la toți pacienții, pe durata tratamentului.

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

Tabel 2. Interacțiuni medicamentoase

Medicament	Efect asupra LUM/IVA și respectiv medicamentului	Recomandare
montelukast	↔ LUM, IVA ↓ montelukast	Nu se recomandă ajustarea dozei de montelukast, monitorizarea clinică la administrarea concomitentă lumacaftor/ivacaftor poate reduce eficacitatea montelukast.
fexofenadină	↔ LUM, IVA ↑ sau ↓ fexofenadină	Poate fi necesară ajustarea dozei de fexofenadină pentru a obține efectul clinic dorit. Lumacaftor/ivacaftor poate modifica expunerea la fexofenadină.
eritromicină	↔ LUM ↑ IVA ↓ eritromicină	Alternativă la eritromicină = azitromicina. Lumacaftor/ivacaftor poate reduce eficacitatea eritromicinei
claritromicină, telitromicină	↔ LUM ↑ IVA telitromicină ↓ claritromicină ↓	Nu se recomandă ajustarea dozei de LUM/IVA atunci când este inițiat tratamentul cu claritromicină sau telitromicină la pacienții la care se administrează în momentul respectiv lumacaftor/ivacaftor. Doza de LUM/IVA trebuie redusă la un comprimat pe zi în prima săptămână de tratament atunci când tratamentul cu LUM/IVA este inițiat la pacienții la care se administrează în momentul respectiv aceste antibiotice. Alternativă = azitromicină. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestor antibiotice
carbamazepină, fenobarbital, fenitoină	↔ LUM ↓ IVA ↓ carbamazepină, fenobarbital, fenitoină	Utilizarea concomitentă de LUM/IVA cu aceste anticonvulsivante nu este recomandată.
itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol	↔ LUM ↑ IVA ↓ itraconazol, ketoconazol ↓ posaconazol	Nu se recomandă ajustarea dozei de LUM/IVA atunci când este inițiat tratamentul cu aceste antifungice la pacienții la care se administrează în momentul respectiv LUM/IVA. Doza de LUM/IVA trebuie redusă la un comprimat pe zi în prima săptămână de tratament atunci când tratamentul este inițiat la pacienții la care se administrează în momentul respectiv aceste antifungice. Utilizarea concomitentă de LUM/IVA cu aceste antifungice nu este recomandată. Pacienții trebuie monitorizați atent pentru depistarea eventualelor infecții fungice invazive. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestor antifungice
fluconazol	↔ LUM ↑ IVA ↓ fluconazol	Nu se recomandă ajustarea dozei de LUM/IVA atunci când se administrează concomitent cu fluconazol. Poate fi necesară o doză mai mare de fluconazol pentru a obține efectul clinic dorit, LUM/IVA poate reduce eficacitatea fluconazol
ibuprofen	↔ LUM, IVA ↓ ibuprofen	Poate fi necesară o doză mai mare de ibuprofen pentru a obține efectul clinic dorit, LUM/IVA poate reduce eficiența ibuprofen
rifabutină, rifampicină, rifapentină	↔ LUM ↓ IVA ↓ rifabutină ↔ rifampicină, rifapentină	Utilizarea concomitentă nu este recomandată. Expunerea la ivacaftor va fi scăzută, ceea ce poate reduce eficacitatea LUM/IVA. Poate fi necesară o doză mai mare de rifabutină pentru a obține efectul clinic dorit, LUM/IVA poate reduce eficacitatea rifabutinei.
midazolam, triazolam	↔ LUM, IVA ↓ midazolam, triazolam	Utilizarea concomitentă LUM/IVA nu este recomandată, reduce eficacitatea acestora
Contraceptive hormonale: etinil estradiol, noretindronă și alți progestogeni	↓ etinil estradiol, noretindronă și alți progestogeni	Contraceptivele hormonale nu trebuie luate în considerare ca metodă de contracepție eficace atunci când sunt administrate concomitent cu LUM/IVA, deoarece le poate reduce eficacitatea.

ciclosporină, everolimus, sirolimus, tacrolimus (utilizate după transplantul de organe)	↔ LUM, IVA ↓ ciclosporină, everolimus, sirolimus, tacrolimus	Utilizarea concomitentă nu este recomandată. LUM/IVA reduce eficacitatea acestora. Utilizarea de lumacaftor/ivacaftor la pacienții cu transplant de organe nu a fost studiată
Inhibitori ai pompei de protoni: esomeprazol, lansoprazol, omeprazol	↔ LUM, IVA ↓ esomeprazol, lansoprazol, omeprazol	Poate fi necesară o doză mai mare de inhibitori ai pompei de protoni pentru a obține efectul clinic dorit. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestora.
Remedii din plante: sunătoare (Hypericum perforatum)	↔ LUM ↓ IVA	Utilizarea concomitentă nu este recomandată.
digoxină	↔ LUM, IVA ↑ sau ↓ digoxină	Concentrația serică a digoxinei trebuie monitorizată și doza trebuie stabilită treptat pentru a obține efectul clinic dorit.
dabigatran	↔ LUM, IVA ↑ sau ↓ dabigatran	Monitorizarea clinică adecvată în cazul administrării concomitente, poate fi necesară ajustarea dozei de dabigatran
Warfarină și derivați	↔ LUM, IVA ↑ sau ↓ warfarină	Monitorizare INR pentru evaluarea efectului warfarinei
Antidepresive: citalopram, escitalopram, sertralină	↔ LUM, IVA ↓ citalopram, escitalopram, sertralină	Poate fi necesară o doză mai mare de antidepresive pentru a obține efectul clinic dorit. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestora.
bupropionă	↔ LUM, IVA ↓ bupropionă	Poate fi necesară o doză mai mare de bupropionă pentru a obține efectul clinic dorit. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acesteia.
Corticosteroizi sistemici: metilprednisolon, prednison	↔ LUM, IVA ↓ metilprednisolon, prednison	Poate fi necesară o doză mai mare de corticosteroizi sistemici pentru a obține efectul clinic dorit. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestora.
Blocante ale receptorilor H2: ranitidină	↔ LUM, IVA ↑ sau ↓ ranitidină	Poate fi necesară ajustarea dozei de ranitidină pentru a obține efectul clinic dorit.
Hipoglicemiante orale: repaglinidă	↔ LUM, IVA ↓ repaglinidă	Poate fi necesară o doză mai mare de repaglinidă pentru a obține efectul clinic dorit. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acesteia.

Notă: ↑ = creștere, ↓ = scădere, ↔ = nicio modificare; LUM = lumacaftor; IVA = ivacaftor.

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

Cât privește sarcina și alăptarea nu există date suficiente.

Poate produce amețeală, deci este necesară prudență în timpul condusului la acești pacienți.

VI. MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU LUMACAFTOR/ IVACAFTOR

La **includerea în tratamentul** cu LUMACAFTOR/IVACAFTOR se documentează în dosarul pacientului:

- Rezultatul analizei genetice care confirmă prezența genotipului homozigot DF508
- Evaluarea clinică conform Fișei de evaluare clinică inițială (**anexa 1**)
- Consimțământul informat al pacientului (reprezentant legal) (**anexa 4**)

Monitorizarea pacientului pe parcursul tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor:

- Evaluarea la inițierea tratamentului (**anexa 1**)
- Monitorizarea inițierii tratamentului (**anexa 2**)
- Evaluarea la fiecare 3 luni de la inițierea tratamentului în primul an și apoi anual (**anexa 3**)

Monitorizarea tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor după primul an de la inițierea acestuia se va face anual conform fișei de monitorizare- (anexa 3). Monitorizarea pacientului în tratament cu Lumacaftor/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 3 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 28 zile de tratament (menționăm că deoarece cutia asigură tratamentul pentru 28 de zile, rețeta va fi eliberată separat de celelalte medicamente cuprinse în Programul curativ 6.4 Mucoviscidoză care sunt recomandate pe o durată diferită de timp).

Este recomandat ca medicii care inițiază tratamentul 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 prescrierii acestuia se poate face de către medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie, din teritoriu sau de către medicul de familie în baza scrisorii medicale din Centrul de fibroză chistică.

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 INIȚIERE A TRATAMENTULUI trebuie să cuprindă următoarele documente:

1. **Datele de identificare** (copii după certificat de naștere, carte de identitate)
2. **Consimțământul informat** al părintelui (tutorelui legal), al copilului, sau al bolnavului (dacă are vârsta peste 18 ani) (anexa 4)
3. **Bilet de externare** sau scrisoare medicală dintr-un Centru de Fibroză Chistică care să ateste diagnosticul de fibroză chistică/mucoviscidoză
4. **Buletin de testare genetică** care să ateste genotip homozigot F508
5. **Evaluarea inițială** – clinică și paraclinică (**anexa 1**)
6. **Monitorizarea inițierii tratamentului** (**anexa 2**)
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 Lumacaftor/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	
Diagnostic genetic	
Testul sudorii (valoare / tip de aparat) - opțional	
Antecedente personale fiziologice	
Antecedente personale patologice semnificative (afectare pulmonară, digestivă, complicații)	
Date clinice: Greutate, talie, examen clinic general - elemente patologice	
Date paraclinice	obligatorii la inițierea tratamentului
Test genetic	
TGO	
TGP	
Bilirubină	
Uree serică	

Creatinină serică	
Ecografie hepatică	
Spirometrie	
Data efectuării	
FVC	
FEV1	
Tensiune arterială	
Examen oftalmologic	
Test de sarcină (daca e cazul)	

SE RECOMANDĂ:

Lumacaftor/Ivacaftor – doza:.....

Perioada.....

Medic :

Semnătura, parafă:

Data completării Fișei de inițiere:

Anexa 2**Centrul de Fibroză chistică/mucoviscidoză**

.....

Fișa de monitorizarea a inițierii tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor

EVALUARE ÎNȚĂLĂ		
Workup	Bifați	Observații
TGO, TGP, bilirubină		
Examen oftalmologic		
TRATAMENT		
ZIUA 1 (ÎNȚIERE)		
Spirometrie		
Evaluare clinică		
Salbutamol (nebulizare) cu 15 min anterior administrării		
Fizioterapie (dacă este necesară)		
Administrare LUM/IVA 1 tb (200mg/125 mg)* * jumătate din doza recomandată		
Jumătate de oră - observare (puls, frecvență respiratorie, saturație oxigen, tensiune arterială)		
Spirometrie la 4 ore de la administrare Administrare salbutamol * în prezența declinului semnificativ a FEV1 și evaluarea reversibilității- la decizia medicului curant * 5 mg în nebulizare la vârstă peste 12 ani și 2,5 mg între 6 și 11 ani		

Recomandări ulterioare: <ul style="list-style-type: none"> • Continuă tratamentul cu 1 tb x2/zi 7 zile • Oprește tratamentul până în ziua 2 pentru a repeta spirometria și reevaluare 		
Programare pentru spirometrie la 3 luni		
ZIUA 2 (dacă este necesară)	Bifați	Comentarii
Spirometrie		
Istoricul manifestărilor respiratorii în ultimele 24 ore		
Decizia clinică de a continua tratamentul cu LUM/IVA		
ZIUA 7		
Telefon pentru a verifica dacă pacientul a prezentat reacții adverse		
Creșteți doza la 2 tb x2/zi (doza recomandată) dacă tratamentul este bine tolerat		
ZIUA 14		
Telefon pentru a verifica dacă pacientul a prezentat reacții adverse		
Continuați cu doza recomandată (întreagă) dacă este bine tolerată		

Anexa 3

Fișa de monitorizare a pacientului cu Fibroză în tratament cu Lumicaftor/Ivacaftor Centrul de Fibroză chistică/mucoviscidoză

.....

Tip evaluare

[] 3 luni; [] 6 luni; [] 9 luni; [] 12 luni;

Anul inițierii tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor:.....

Nume	
Prenume	
Data nașterii ZZ/ LL/ AAAA	
Data evaluării ZZ/ LL/ AAAA	
Adresă	
Asigurat la CAS	
Telefon, email	
Nume, prenume mamă/tată/tutore legal	
Diagnostic complet	
Date clinice: Greutate, Talie, Examen clinic general -elemente patologice	

Date paraclinice	
TGO	
TGP	
Bilirubină	
Uree serică	
Creatinină serică	
Ecografie hepatică#	
Spirometrie	
Data efectuării	
FVC	
FEV1	
Examen oftalmologic *	

*la 12 luni

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

SE RECOMANDĂ:

Continuarea tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor

- forma farmaceutică.....
- doza: perioada.....

Întreruperea tratamentului cu Lumicaftor/Ivacaftor

Motivele care au dus la întreruperea tratamentului :

Medic centru de expertiză :

Semnătură, parafă:

Data completării Fișei de monitorizare:

Anexa 4

**FORMULAR PENTRU CONSIMȚĂMÂNTUL PACIENTULUI CU FIBROZĂ CHISTICĂ
ELIGIBIL PENTRU TRATAMENT CU LUMACAFITOR/ IVACAFITOR**

Subsemnatul(a), cu CI/BI

 pacient/părinte/tutore legal al copilului

 cu CNP diagnosticat cu fibroză chistică, homozigot F508del (pacient
 adult/copil care îndeplinește criteriile de includere) am fost informat de către
 privind tratamentul medical al
 bolii cu Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi).

Orkambi este un medicament care conține următoarele substanțe active: lumacaftor și ivacaftor. Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) comprimate este indicat pentru tratamentul pacienților cu fibroză chistică (FC), cu vârsta de 6 ani și peste, cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de o persoană din 10): infecții de căi respiratorii superioare, rinofaringită, cefalee, amețală, congestie nazală, dispnee, tuse productivă, creșterea producției de spută, dureri abdominale, diaree, greață, suprainfecții bacteriene.

Reacții adverse frecvente (pot afecta mai puțin de 1 persoană din 10): rinită, otalgie, tinitus, congestie timpanică, tulburări vestibulare, odinofagie, congestie sinusală, hiperemie faringiană, bronhospasm, flatulență, vărsături, creșteri ale valorilor transaminazelor, erupție cutanată tranzitorie, formațiuni la nivelul sânilor, menstruație neregulată, dismenoree, metroragie.

Reacții adverse mai rar întâlnite: hipertensiune arterială, hepatită colestatică, encefalopatie hepatică, congestie auriculară, menoragie, amenoree, polimenoree, oligomenoree, durere sau inflamație la nivel mamelonar.

Tratamentul cu Orkambi nu este indicat la copii cu vârsta sub 6 ani, sau dacă pacientul este alergic la Orkambi, sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament, sau dacă pacientul primește tratament cu rifampicină, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină.

Orkambi poate afecta modul de acțiune al altor medicamente!

Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (în cazul că sunteți pacient) sau copilul dumneavoastră (dacă sunteți părinte de pacient) primiți sau s-ar putea să primiți alte medicamente concomitent cu Orkambi.

Spuneți medicului dacă primiți dvs. sau copilul dvs. (ca pacient) oricare dintre următoarele medicamente:

Medicament	Indicație	Da
Rifampicină	tratamentul tuberculozei	
Fenobarbital, Carbamazepină, Fenitoină	inducerea somnului, prevenirea convulsiilor	
Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Fluconazol Voriconazol,	tratamentul infecțiilor fungice	
Claritromicină 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	
Warfarină și derivați	profilaxia embolismului, tulburări de ritm cardiac	

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

Se recomandă a se efectua analize ale sângelui înainte de tratamentul cu Orkambi 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 conform recomandarilor de monitorizare la 3, 6, 9 și 12 luni sau de câte ori consideră necesar în funcție de evoluția pacientului.

Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a copilului aflat în tratament, a eficienței și a posibilelor reacții adverse ale terapiei cu Orkambi, am obligația de a mă prezenta la medicul curant pentru control la 3, 6, 9, 12 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual, în Centrul de Fibroză chistică și să respect protocolul de tratament și supraveghere, așa cum a fost publicat și mi-a fost explicat 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, obligații care mi-au fost comunicate de către medicul curant sau medicul coordonator din Centrul de Fibroză chistică, aceștia au dreptul de a mă exclude (sau 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 riscurile prin efecte adverse depășesc beneficiile, medicul curant împreună cu medicul coordonator pot opta pentru întreruperea tratamentului cu Orkambi.

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

Înainte de a începe tratamentul, mă voi prezenta împreună cu copilul meu la medicul curant în vederea instructajului efectuat de către medic 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/ Tutore legal:

Semnătura:

Medic curant:

Semnătură:

Medic coordonator Centru :

Semnătură:

Data:

”

EDITOR: PARLAMENTUL ROMÂNIEI — CAMERA DEPUTAȚILOR



„Monitorul Oficial” R.A., Str. Parcului nr. 65, sectorul 1, București; 012329
C.I.F. RO427282, IBAN: RO55RNCB0082006711100001 BCR
și IBAN: RO12TREZ7005069XXX000531 DTCPMB (alocat numai persoanelor juridice bugetare)
Tel. 021.318.51.29/150, fax 021.318.51.15, e-mail: marketing@ramo.ro, www.monitoruloficial.ro

Adresa Biroului pentru relații cu publicul este:
Str. Parcului nr. 65, intrarea A, sectorul 1, București; 012329.
Tel. 021.401.00.73, e-mail: concursurifp@ramo.ro, convocariaga@ramo.ro
Pentru publicări, încărcați actele pe site, la: <https://www.monitoruloficial.ro/brp/>

