



# MONITORUL OFICIAL

## AL

# ROMÂNIEI

Anul 191 (XXXV) — Nr. 873 bis

PARTEA I  
LEGI, DECRETE, HOTĂRĂRI ȘI ALTE ACTE

Joi, 28 septembrie 2023

### SUMAR

#### Pagina

Anexa la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 3.241/800/2023 privind modificarea și completarea anexelor nr. 1 și 2 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora .....	3-71
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE

Nr. 3.241 din 20 septembrie 2023

Nr. 800 din 22 septembrie 2023

**ORDIN**

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

Văzând Referatul de aprobare nr. AR/17.189 din 20.09.2023 al Direcției generale asistență medicală din cadrul Ministerului Sănătății și nr. DG 3.859 din 21.09.2023 al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, având în vedere dispozițiile art. 291 alin. (2) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, cu modificările și completările ulterioare,

ținând cont de prevederile art. 4 din Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, republicată, cu modificările și completările ulterioare, luând în considerare art. 4 alin. (5) pct. 11 din Legea nr. 134/2019 privind reorganizarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, precum și pentru modificarea unor acte normative, cu modificările și completările ulterioare,

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

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

**Art. I.** — Anexele nr. 1 și 2 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale

corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, 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,  
**Adriana Pistol,**  
secretar de stat

Președintele Casei Naționale de Asigurări de Sănătate,  
**Romică-Andrei Baciu**

\*) Ordinul nr. 3.241/800/2023 a fost publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 873 din 28 septembrie 2023 și este reprodus și în acest număr bis.

## ANEXĂ

**MODIFICĂRI ȘI COMPLETĂRI**

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

- 1. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 28 cod (A10BD15): DCI COMBINAȚII (DAPAGLIFLOZINUM + METFORMINUM) se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 28 cod (A10BD15): DCI COMBINAȚII (DAPAGLIFLOZINUM + METFORMINUM)**

**I. Indicații terapeutice**

Combinatie Dapagliflozinum + Metforminum este indicat la pacienții adulți pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 ca tratament adjuvant la dietă și exerciții fizice.

**II. Criterii de includere în tratamentul specific:**

La pacienții insuficient controlați cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie

- în asociere cu alte medicamente, pentru tratamentul diabetului zaharat la pacienții insuficient controlați cu metformin și aceste medicamente
- pentru pacienții tratați deja cu asocierea dapagliflozin și metformin sub formă de comprimate separate.

**III. Doze și mod de administrare**

Administrarea Combinației Dapagliflozinum + Metforminum se recomandă pentru pacienții adulți, peste 18 ani cu diabet zaharat tip 2.

*Adulți cu funcție renală normală (rata filtrării glomerulare [RFG]  $\geq$  90 ml/min)*

Doza recomandată este de un comprimat de două ori pe zi. Fiecare comprimat conține o doză fixă de dapagliflozin și metformin de 5mg/1000mg

*3.1 Pentru pacienții insuficient controlați cu metformin în monoterapie sau metformin în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat.*

Pacienții insuficient controlați cu metformin în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat trebuie să utilizeze o doză zilnică totală de Combinație Dapagliflozinum + Metforminum echivalentă cu 10 mg dapagliflozin, plus doza zilnică totală de metformin sau cea mai apropiată doză terapeutică adecvată, deja administrată. În cazul în care Combinația Dapagliflozinum + Metforminum este utilizată în asociere cu insulină, sau un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poate lua în considerare utilizarea unei doze mai mici de insulină sau de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul de hipoglicemie.

*3.2 Pentru pacienții care trec de la comprimate separate de dapagliflozin și metformin*

Pacienții care trec de la comprimate separate de dapagliflozin (10 mg doza zilnică totală) și metformin la Combinația Dapagliflozinum + Metforminum trebuie să utilizeze aceleași doze zilnice de dapagliflozin și metformin pe care le utilizau deja sau cea mai apropiată doză terapeutică adecvată de metformin.

### 3.3. Categori speciale de pacienți

#### A. Insuficiență renală

O RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu medicamente care conțin metformin și cel puțin anual după aceea. La pacienții cu risc crescut de evoluție ulterioară a insuficienței renale și la vârstnici, funcția renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu o dată la 3-6 luni.

Doza zilnică maximă de metformin trebuie de preferat să fie divizată în 2-3 doze zilnice. Factorii care pot crește riscul de acidoză lactică (vezi pct 4.4) trebuie revizuiți înainte de a se lua în considerare inițierea cu metformin la pacienții cu GFR < 60 ml/minut.

Dacă nu este disponibilă o concentrație adecvată de Combinație Dapagliflozinum + Metforminum, în locul combinației în doză fixă trebuie utilizate monocomponentele individuale.

**Tabelul 1. Doze la pacienții cu insuficiență renală**

RFG ml/minut	Metformin	Dapagliflozin
60-89	Doza maximă zilnică este de 3000 mg. Reducerea dozei poate fi luată în considerare în raport cu scăderea funcției renale.	Doza maximă zilnică totală este de 10 mg.
45-59	Doza maximă zilnică este de 2000 mg. Doza inițială este cel mult jumătate din doză maximă zilnică.	Doza maximă zilnică totală este de 10 mg.
30-44	Doza maximă zilnică este de 1000 mg. Doza inițială este cel mult jumătate din doză maximă zilnică.	Doza maximă zilnică totală este de 10 mg. Eficacitatea dapagliflozin de scădere a glicemiei este redusă.
< 30	Metformin este contraindicat.	Doza maximă zilnică totală este de 10 mg. Datorită experienței limitate, inițierea dapagliflozin la RFG < 25 ml/min nu este recomandată. Eficacitatea dapagliflozin de scădere a glicemiei este probabil absentă.

#### B. Insuficiență hepatică

Acest medicament nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică.

#### C. Vârstnici (≥ 65 ani)

Deoarece metformin este eliminat parțial prin excreție renală și deoarece este foarte probabil ca pacienții vârstnici să aibă o funcție renală diminuată, acest medicament trebuie utilizat cu precauție la pacienți odată cu creșterea în vârstă. Monitorizarea funcției renale este necesară pentru a preveni acidoza lactică asociată cu administrarea metformin, mai ales la pacienții vârstnici. De asemenea, trebuie avut în vedere riscul de depleție volumică.

### IV. Monitorizarea tratamentului:

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici.
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică - paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

## V. Contraindicații

Combinăția Dapagliflozinum + Metforminum este contraindicată la pacienții cu:

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.;
- Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică);
- Pre-comă diabetică;
- Insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min);
- Condiții medicale acute cu potențial de afectare a funcției renale, precum:
  - Deshidratare.
  - Infecție severă.
  - Șoc;
- Afecțiuni acută sau cronică ce poate determina hipoxie tisulară, precum:
  - Insuficiență cardiacă sau respiratorie.
  - Infarct miocardic recent.
  - Șoc;
- Insuficiență hepatică;
- Intoxicație acută cu alcool etilic, etilism.

## VI. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

6.1 Dapagliflozin nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1.

### 6.2 Acidoză lactică

În caz de deshidratare (diaree severă sau vărsături, febră sau aport redus de lichide), administrarea Combinației Dapagliflozinum + Metforminum trebuie întreruptă temporar și se recomandă contactarea medicului.

### 6.3 Funcția renală

Eficacitatea dapagliflozin de scădere a glicemiei este dependentă de funcția renală, iar eficacitatea este redusă la pacienții RFG < 45 ml/minut) și probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă.

#### *Monitorizarea funcției renale*

Funcția renală trebuie evaluată:

- Înainte de inițierea tratamentului și periodic după aceea.
- Metformin este contraindicat la pacienții cu RFG < 30 ml/min și administrarea acestuia trebuie întreruptă temporar în prezența afecțiunilor care influențează funcția renală.

### 6.4 Utilizare la pacienți cu risc de depleție volemică, și/sau hipotensiune arterială

Se recomandă precauție în cazul pacienților la care o scădere a tensiunii arteriale indusă de dapagliflozin predispune la un risc, cum sunt pacienții aflați sub tratament cu medicamente anti-hipertensive, cu antecedente de hipotensiune arterială sau pacienții vârstnici.

În cazul unor afecțiuni intercurrente care pot duce la depleție volemică (de exemplu, afecțiuni gastrointestinale), se recomandă monitorizarea atentă a volemiei (de exemplu prin examen clinic, măsurători ale tensiunii arteriale, teste de laborator, inclusiv hematocrit) și a electroliților. Întreruperea temporară a tratamentului cu acest medicament se recomandă la pacienții care dezvoltă depleție volemică până la corectarea acesteia.

### 6.5 Cetoacidoza diabetică

Riscul cetoacidozei diabetice trebuie luat în considerare în cazul simptomelor nespecifice cum sunt greață, vărsături, anorexie, durere abdominală, senzație de sete intensă, dificultate în respirație, confuzie, stare neobișnuită de oboseală sau somnolență. Pacienții trebuie evaluați imediat pentru cetoacidoză dacă prezintă aceste simptome, indiferent de concentrația glucozei în sânge.

### 6.6 Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)

Trebuie să se țină cont de faptul că o infecție uro-genitală sau un abces perineal poate fi premergător fasceitei necrozante. În cazul în care există suspiciunea de gangrenă Fournier, se va întrerupe administrarea Combinației Dapagliflozinum + Metforminum și se va institui imediat tratament (inclusiv antibiotice și debridare chirurgicală).

### 6.7 Infecții ale tractului urinar

Excreția urinară a glucozei se poate asocia cu un risc crescut de infecții ale tractului urinar; de aceea, întreruperea temporară a tratamentului trebuie luată în considerare atunci când se tratează pielonefrita sau urosepsisul.

### 6.8 Vârstnici ( $\geq 65$ ani)

Pacienții vârstnici pot prezenta un risc mai mare de apariție a depleției volumice și sunt mai susceptibili de a fi tratați cu diuretice.

### 6.9 Amputații ale membrelor inferioare

Este importantă consilierea tuturor pacienților diabetici în ceea ce privește îngrijirea preventivă de rutină a piciorului.

### 6.10 Intervenție chirurgicală

Administrarea Combinației Dapagliflozinum + Metforminum trebuie întreruptă la momentul intervenției chirurgicale, sub anestezie generală, spinală sau epidurală. Tratamentul poate fi reluat după cel puțin 48 ore de la intervenția chirurgicală sau la reînceperea hrănirii pe cale orală și cu condiția că funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă. Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care au fost spitalizați pentru intervenții chirurgicale majore sau afecțiuni medicale acute grave.

**VII. Întreruperea tratamentului:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu dapagliflozină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

**VIII. Prescriptori:** Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competență/atestat în diabet în baza protocolului terapeutic și ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

**2. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 43 cod (A16AB15): DCI VELMANAZA ALFA se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 43 cod (A16AB15): DCI VELMANAZA ALFA**

Alfa-manozidoza (AM) este o boală de stocare lizozomală (LSD), foarte rară, determinată genetic. Alfa-manozidoza (AM) este o afecțiune progresivă, multisistemică, gravă și extrem de debilitantă, punând în pericol viața. Transmiterea sa este recesiv autosomală, fiind necesare doua copii identice ale mutației genei MAN2B1, pentru ca o persoană să manifeste boala.

În mod similar cu alte boli genice, sunt cunoscute mai multe mutații ale genei MAN2B1 care afectează activitatea enzimei alfa-manozidază.

Activitatea redusă a alfa-manozidazei are ca rezultat acumularea intracelulară (lizozomală) a oligozaharidelor (un complex de 2-10 zaharuri simple), complex care este toxic pentru celule și organe, ducând la apariția simptomelor observate în AM. Deoarece alfa-manozidaza este prezentă în majoritatea tipurilor de celule, oligozaharidele se pot acumula în corp și pot afecta multiple sisteme, rezultând astfel caracteristicile clinice observate la pacienții care suferă de AM.

Activitatea redusă a alfa-manozidazei poate fi determinată fie de un nivel scăzut serologic, fie de o alterare calitativă a enzimei.

**I. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul cu Velmanza alfa**

În alfa-manozidoză (AM), tabloul clinic acoperă un întreg spectru de severitate, variind de la forme ușoare la forme severe ale bolii, cu prognostic infaust. Manifestările clinice ale bolii se accentuează odată cu trecerea timpului. În formele severe predomină anomalii scheletice și afectarea neurologică, în special miopatică.

Fiind o boală heterogenă, AM prezintă un tablou cu manifestări progresive, complexe, variabile, de la forma letală perinatală până la forme atenuate, care nu sunt diagnosticate decât la vârsta adultă.

Caracteristicile clinice observate la un individ (precum și morbiditatea asociată, riscul de deces și impactul asupra calității vieții [QoL]) pot fi extrem de diferite de la un pacient la altul și contribuie la scăderea calității vieții pacientului, dar și la o predictibilitate redusă a evoluției bolii.

**1. Principalele manifestări din alfa-manozidoza (AM) sunt:**

- La nivel facial: unii pacienți prezintă frunte lată, nas mare cu baza turtită, dinți spațiați, macroglosie, macrocranie, trăsături faciale mai grosiere
- Cognitiv: afectare a funcției intelectuale, retard în achizițiile psiho-motorii
- La nivel cerebral: demielinizare și hidrocefalie;
- Scăderea pragului de percepție a durerii.
- La nivel musculo-scheletal și articular: deformări articulare (coxo-femorale, toracice, vertebrale), reducerea funcționalității articulare, sindrom de tunel carpian, tulburări ale funcției motorii.
- Respirator: deteriorarea funcției pulmonare
- Imunodeficiență și infecții
- Pierderea auzului
- Afectarea vederii

Cu timpul, unele dintre manifestările clinice ale bolii se pot stabili, în timp ce altele continuă să evolueze. Rata de progres a simptomelor variază de asemenea de la un pacient la altul.

În final, cei mai mulți pacienți devin dependenți de scaunul cu roțile și nu vor fi niciodată independenți social.

În formele ușoare și moderate ale bolii, speranța de viață e bună, mulți pacienți trăiesc până la maturitate, necesitând îngrijire pe termen lung.

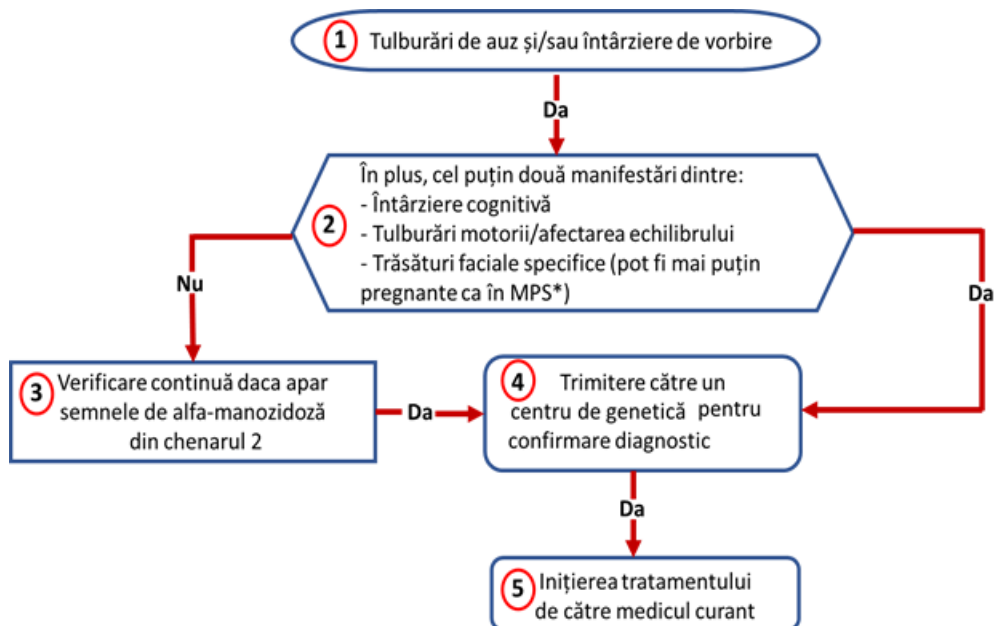
## 2. Criterii de confirmare a diagnosticului AM:

Cei mai mulți pacienți sunt diagnosticați în prima sau a doua decadă a vieții, dar este posibilă și diagnosticarea prenatală.

Multe dintre caracteristicile clinice ale AM se suprapun cu alte cazuri de LSD, diagnosticul diferențial necesitând metode de diagnostic specific, inclusiv testare genetică.

Metodele utilizate pentru stabilirea diagnosticului de AM sau pentru confirmarea AM includ:

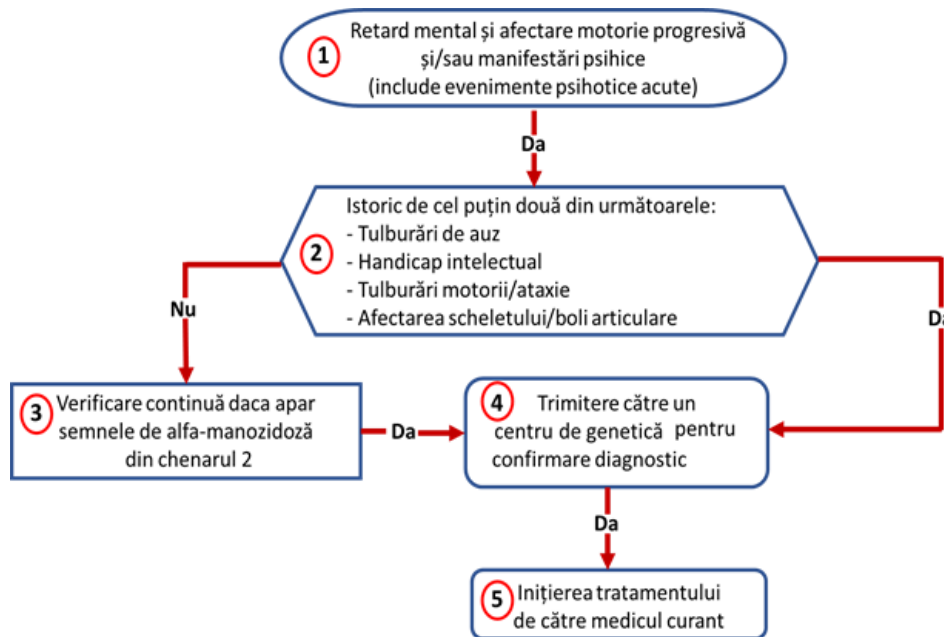
- **Măsurarea oligozaharidelor (OZ):** niveluri crescute de oligozaharide indică diagnosticul de AM. Valorile sunt măsurate în mod tipic în urină, dar pot fi de asemenea evaluate în ser; în cadrul studiilor clinice rhLAMAN valorile oligozaharidelor din ser  $\geq 4 \mu\text{mol/L}$  au fost considerate ridicate.
- **Activitatea alfa-manozidazei** este evaluată în leucocite sau fibroblasti (biopsie de piele). La pacienții cu AM, activitatea alfa-manozidazei este de 5–15% din activitatea normală. De menționat cazurile în care, deși nivelul serologic al alfa-manozidazei este normal sau chiar crescut, semnele clinice, asociate cu nivelul crescut al oligozaharidelor în urina sau ser precum și pozitivitatea testului genetic, duc la confirmarea diagnosticului de AM.
- **Testele genetice** pentru detectarea mutației homozygote în gena MAN2B1, care cauzează AM, confirmă diagnosticul bolii.
- **Algoritm de diagnostic** pentru alfa-manozidoză (adaptat local după *Recognition of alpha-mannosidosis in paediatric and adult patients: Presentation of a diagnostic algorithm from an international working group*, Guffon et al, Molecular Genetics and Metabolism, 2019):
- Pacienți  $\leq 10$  ani



\*MPS = mucopolizaharidoză



- Pacienți > 10 ani



### 3. Indicațiile terapiei cu LAMZEDE în AM:

**Indicații terapeutice:** terapia de substituție enzimatică în tratamentul manifestărilor non-neurologice la pacienți cu alfa-manozidoză ușoară până la moderată.

### 4. Obiectivele terapiei cu Velmanaza alfa în AM:

- ameliorarea simptomatologiei și
- prevenirea complicațiilor tardive ale AM.

## II. Stabilirea schemei de tratament cu velmanaza alfa la pacienții cu AM

**Doze și mod de administrare** Tratamentul trebuie supravegheat de un medic cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu alfa-manozidoză sau în administrarea altor terapii de substituție enzimatică (TSE) pentru tulburarea de depozitare lizozomală. Administrarea Velmanaza alfa trebuie efectuată de un profesionist din domeniul sănătății, care poate aborda TSE și urgențele medicale.

**Doze.** Schema terapeutică recomandată de administrare este de 1 mg/kg greutate corporală, doza fiind administrată o dată pe săptămână, prin perfuzie intravenoasă cu viteză controlată. Numarul de flacoane care se utilizeaza trebuie calculat in functie de greutatea fiecarui pacient. Daca numarul calculat de flacoane include o fracție, acesta trebuie rotunjit la urmatorul numar intreg.

## III. Criterii de excludere din tratamentul cu VELMANAZA ALFA

1. În cazul unei deteriorări clinice semnificative, trebuie avută în vedere evaluarea clinică suplimentară sau întreruperea tratamentului cu VELMANAZA ALFA.
2. Eventuale efecte adverse severe ale terapiei: dispnee, tahicardie, dureri precordiale, angioedem sau șoc anafilactic.
3. Complanța scăzută la tratament.
4. Neprezentarea pacientului la evaluările periodice programate de monitorizare a evoluției.

## IV. Evaluarea și monitorizarea pacienților cu am la inițierea și pe parcursul terapiei cu VELMANAZĂ ALFA

Se recomandă monitorizarea periodică a stării clinice, o dată la 6 luni, în primul an de tratament. Începând cu al doilea an de tratament, monitorizarea copiilor va rămâne la fiecare 6 luni, în timp ce pentru adulți, monitorizarea stării clinice va fi anuală (sistem musculo-scheletal și articular, funcție

respiratorie, funcție cognitivă, funcție auditivă și vizuală), a **valorii markerilor biochimici** la pacienții care au început tratamentul cu **VELMANAZĂ ALFA**, precum și **calitatea vieții** acestora.

Evaloare	Obiective, criteriile și mijloace	Periodicitatea evaluării, Recomandări
Generală	Activitatea enzimatică Genotip Anamneza Ex. clinic obiectiv (greutate, înălțime)	Inițial Inițial Inițial Inițial, la fiecare 6/12 luni
Afectare musculo-scheletală: deformări articulare (coxo-femorale, toracice, vertebrale) și osoase, reducerea funcționalității articulare, sindrom de tunel carpian, tulburări ale funcției motorii.	Ecografie musculo-scheletală Radiografii osoase/RMN osoasă (oase lungi, bazin, coloana vertebrală)  Mineralizarea osoasă osteodensitometrie (la copilul mai mare de 5 ani)  RMN cerebral/ coloana vertebrală și  Viteza de conducere nervoasă	Inițial, la fiecare 6/12 luni Inițial, si la fiecare 24 luni*  Inițial, la fiecare 6/12 luni  Inițial, la fiecare 24 luni*  Inițial, si la fiecare 6/12 luni
Funcție respiratorie redusă	Testul de urcare a scării cu durată de trei minute și testul de mers cu durată de șase minute  Determinarea saturației de O2  Spirometrie	Inițial, la fiecare 6/12 luni  Inițial, la fiecare 6/12 luni  Inițial, la fiecare 6/12 luni
Afectarea funcției cognitive	Evaluare psihologică	Inițial, la fiecare 6/12 luni
Neurologică	Tulburări motorii, ataxie. Examen clinic  RMN cerebral	Inițial, la fiecare 6/12 luni  Inițial, la fiecare 24 luni*
ORL	Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu) Audiograma/ Potențiale auditive evocate	Inițial, la fiecare 6/12 luni Inițial, la fiecare 6/12 luni
Cardiologică	Scăderea capacității de efort EKG  Ecocardiograma	Inițial, la fiecare 6/12 luni  Inițial, la fiecare 6/12 luni*
Nefrologică	Alterarea funcției renale.  Examen de urina, Urocultură, Creatinină	Inițial, la fiecare 6/12 luni  Inițial, la fiecare 6/12 luni
Digestivă	Hepato-splenomegalie, Transaminaze (ALAT, ASAT)  Ecografie hepato-splenică (volum hepatosplenic)	Inițial, la fiecare 6/12 luni  Inițial, la fiecare 6/12 luni
Hematologică/Imunologică	Infecții respiratorii recidivante/deficit imun Hemo-leucograma  Imunograma	Inițial, la fiecare 6/12 luni  Inițial, la fiecare 6/12 luni
Oftalmologică	Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic	Inițial, la fiecare 6/12 luni
Teste specifice de laborator	anticorpi IgG serici anti-velmanază alfa  Oligozaharide în ser/urină	La pacienții la care simptomatologia nu se ameliorează sub tratament (nonresponderi)  Măsurarea oligozaharidelor în ser este cea mai importantă metodă de evaluare a eficacității tratamentului

Durere/calitatea vieții	Ameliorarea calității vieții-examen clinic obiectiv	Inițial, la fiecare 6 luni
Efecte adverse ale terapiei	Raportare la Agenția Națională a medicamentului	Monitorizare continuă

\* Evaluare necesară la modificare schemei terapeutice sau la apariția unor complicații / evenimente renale, cardiovasculare sau cerebrovasculare

## V. PRESCRIPTORI

Medicii din specialitățile: pediatrie, genetică medicală, ORL, neurologie, neuropsihiatrie infantilă, gastroenterologie, medicină internă, hematologie din unitatile de specialitate prin care se deruleaza programul.

- 3. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 59 cod (B01AE07) se abrogă.**
- 4. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 60 cod (B01AF01) se abrogă.**
- 5. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 61 cod (B01AF02) se abrogă.**

**6. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 98 cod (H01CB05): DCI PASIREOTIDUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 98 cod (H01CB05): DCI PASIREOTIDUM**

**I. Indicație:**

Tratamentul pacienților adulți cu boala Cushing pentru care o intervenție chirurgicală nu constituie o opțiune terapeutică, sau la care intervenția chirurgicală a eșuat.

Boala Cushing este o afecțiune rară, caracterizată prin hipercortizolism cronic, datorat unui adenom hipofizar corticotrop hipersecretant de ACTH (hormon adrenocorticotrop). Boala Cushing se asociază cu o scădere importantă a calității vieții pacienților, cu o morbiditate crescută (obezitate centrală, boală cardiovasculară și hipertensiune arterială, dislipidemie, rezistență la insulină, diabet zaharat, osteoporoză și risc crescut de fracturi osteoporotice etc.), precum și cu o mortalitate de patru ori mai mare comparativ cu populația normală.

**II. Criterii de includere în tratamentul cu Pasireotid:**

**Pacienți adulți ( $\geq 18$  ani) cu boala Cushing activă, în oricare din următoarele situații:**

- Persistența sau recidiva bolii după intervenția chirurgicală (hipofizectomie);
- Intervenția chirurgicală nu constituie o opțiune terapeutică.

**a. Boala Cushing activă este documentată prin:**

- Pacient cu cel puțin unul din semnele clinice de sindrom Cushing: redistribuție centripetă a țesutului adipos, facies pletoric, vergeturi violacee, fragilitate vasculară, hipertensiune arterială, hipogonadism, hirsutism la femei, depresie, miopatie proximală, osteoporoză și risc de fracturi de fragilitate
- lipsa supresiei cortizolului seric  $< 1,8 \mu\text{g/dl}$  sau  $50 \text{ nmol/l}$  după testul de supresie la dexametazonă  $1\text{mg overnight}$  sau  $2\text{mg} \times 2$  zile
- două valori crescute ale cortizolului liber urinar - urina/24h
- pierderea bioritmului cortizolului: valori crescute ale cortizolului salivar sau plasmatic la ora 23:00
- Valori ale ACTH-ului plasmatic, recoltat matinal, ora 8 - 9 a.m.-nesupresat
- La pacienții care au fost supuși hipofizectomiei, examen histopatologic va fi atasat, eventual imunohistochimia pozitivă pentru ACTH, dacă este disponibilă.
- În cazul în care este relevant, se pot efectua înainte de inițierea terapiei cu Pasireotidum și examene imagistice: RMN sau CT hipofizar.

**Confirmarea diagnosticului pozitiv se recomandă a fi făcută de către endocrinolog, într-un centru universitar de endocrinologie specializat.**

**b. Înaintea inițierii terapiei cu pasireotid se recomandă efectuarea următoarelor investigații suplimentare (care vor fi utile în monitorizarea evoluției pacientului în tratament cu Pasireotidum):**

- Evaluarea status-ului glicemic: glicemia a jeun și hemoglobina glicozilată (HbA1c);
- Enzimele hepatice: TGO, TGP;
- Ecografia de colecist;
- Consultul cardiologic și EKG;
- Evaluarea funcției adenohipofizare (TSH/T4 liber, GH/IGF1), în special în cazul pacienților cu boala Cushing care au fost supuși chirurgiei transsfenoidale și/sau iradierii hipofizare.

### III. Contraindicații pentru includere în tratamentul cu Pasireotidum:

- Pacienți cu boala Cushing care au indicație de intervenție chirurgicală;
- Pacienți cu insuficiență hepatică severă;
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

### IV. Posologie/Recomandări privind administrarea de Pasireotidum

- Doza inițială recomandată de Pasireotidum este de 0,6 mg, administrată prin injecție subcutanată, de două ori pe zi sau Pasireotid LAR, 10 mg administrat im/28 zile .
- Pasireotidum va fi administrat subcutanat prin autoinjectare. Pacienții trebuie să primească instrucțiuni de la medic sau de la personalul medical avizat privind modul de injectare subcutanată a Pasireotidum. Pasireotid LAR se adminstrează intramuscular profund la 28 zile.
- Nu sunt disponibile date clinice privind trecerea de la formula de pasireotidă subcutanată la cea intramusculară. Dacă este necesară o astfel de trecere, se utilizează doza inițială recomandată, cu monitorizarea reacției de răspuns și a tolerabilității.
- Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile;
- Rezolvarea reacțiilor adverse suspectate în orice moment în timpul tratamentului poate necesita o reducere temporară a dozei de Pasireotidum. Se recomandă reducerea treptată a dozei cu câte 0,3 mg, în administrarea sc, de două ori pe zi, iar în cazul administrării im, cu 10 mg/28 zile

### V. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Pasireotidum

**1. La două luni de la începerea administrării tratamentului cu Pasireotidum, pacienții trebuie evaluați pentru a se identifica beneficiul terapeutic, prin:**

- Examen clinic;
- Măsurarea **cortizolului urinar liber/plasmatic**. Pacienții care prezintă o reducere semnificativă a concentrațiilor de cortizol liber urinar/plasmatic trebuie să continue administrarea de Pasireotidum atâta timp cât se menține beneficiul terapeutic.
- La pacienții tratați cu Pasireotid sc, poate fi avută în vedere o creștere a dozei până la 0,9 mg, sc de două ori pe zi, în funcție de răspunsul la tratament, atâta timp cât doza de 0,6 mg a fost bine tolerată de pacient.
- La pacienții tratați cu Pasireotid LAR, doza poate fi crescută până la maxim 40 mg/28 zile im în funcție de răspuns și tolerabilitate.
- Pacienții care nu au răspuns la administrarea Pasireotidum, după două luni de tratament, trebuie avuți în vedere pentru întreruperea tratamentului.

**2. Ulterior răspunsul terapeutic se va evalua la fiecare 3-6 luni de tratament, prin:**

- Examen clinic;
- Determinarea cortizolului liber urinar/plasmatic;
- Dozarea ACTH;
- Examine imagistice numai dacă sunt considerate relevante (RMN sau CT).

### VI. Monitorizarea posibilelor reacții adverse ale terapiei cu Pasireotidum:

#### 1. Monitorizarea metabolismului glucozei:

- Monitorizarea glicemiei à jeun și a hemoglobinei A1c în timpul tratamentului trebuie să respecte reguli stricte. La pacienții cu diabet zaharat necontrolat, terapia antidiabetică trebuie inițiată înaintea începerii tratamentului cu Pasireotid.

**Determinarea glicemiei trebuie să fie efectuată în fiecare săptămână în primele două până la trei luni de tratament cu Pasireotidum și ulterior, periodic, după cum se impune în funcție de evoluția individuală a pacienților. Suplimentar, trebuie efectuată monitorizarea glicemiei à jeun la 4 săptămâni și a HbA1c la 3 luni de la oprirea tratamentului cu Pasireotid.**

- Dacă apare hiperglicemie la un pacient tratat cu Pasireotidum, se recomandă inițierea sau ajustarea tratamentului antidiabetic. **Dacă hiperglicemia necontrolată persistă în ciuda terapiei antidiabetice adecvate, doza de Pasireotidum trebuie redusă sau tratamentul cu Pasireotidum trebuie întrerupt.**

## **2. Monitorizarea funcției cardiace pentru riscul de bradicardie și a alungirii intervalului QT:**

- Pacienții cu afecțiuni cardiace și/sau factori de risc pentru bradicardie trebuie atent monitorizați;
- Repetarea periodică a EKG în timpul tratamentului cu Pasireotidum la pacienții cu risc de a dezvolta alungirea intervalului QT (insuficiența cardiacă congestivă, angina instabilă, terapie anti-aritmică, hipokaliemie, hipomagneziemie etc.).

## **3. Evaluarea funcției hepatice: transaminaze (ALT, AST), bilirubina, fosfataza alcalină**

- Testele hepatice trebuie efectuate după primele 2 săptămâni de tratament, apoi lunar pentru 3 luni și apoi la 6 luni. Creșteri importante ale ALT (3 - 5 ori peste limita superioară a normalului) impun repetarea testelor săptămânal sau chiar la 48 de ore, și în cazul confirmării creșterii acestora se impune oprirea tratamentului cu Pasireotidum pentru elucidarea cauzei afectării hepatice.

**4. Riscul de litiază biliară:** ecografia de colecist trebuie repetată la 6 - 12 luni în timpul tratamentului.

**5. Monitorizarea funcției adenohipofizare:** se efectuează periodic în timpul tratamentului atunci când evoluția clinică o impune, în special în cazul pacienților cu boala Cushing care au fost supuși chirurgiei transsfenoidale și/sau iradierii hipofizare.

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

- Progresia bolii sau pierderea răspunsului terapeutic conform criteriilor de monitorizare a eficacității;
- Reacții adverse severe (ex. Hiperglicemie necontrolată în ciuda tuturor măsurilor terapeutice recomandate);
- Lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare a evoluției sub tratament;
- Lipsa de răspuns după două luni de tratament.

**VIII. Prescriptori:** Medicii din specialitatea endocrinologie.

**7. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 274 cod (B01AF03) se abrogă.**

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

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

**I. Indicație terapeutică:**

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

**II. Criterii de includere în tratamentul specific**

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

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

**III. Tratament**

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

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

***a) Doza inițială***

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

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

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

***b) La pacienții aflați pe terapie cu insulină***

Tratamentul cu insulină bazală, cu agonistul receptorului pentru peptidul 1 asemănător glucagonului (glucagon like peptide-1 (GLP-1)) sau cu inhibitor al DPP4, trebuie întrerupt înainte de inițierea administrării de Combi-nația Insulinum Degludec + Liraglutidum.

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

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

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

#### **IV. Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

#### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:**

Vârstnici (cu vârsta > 65 ani)

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

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

Copii și adolescenți

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



### Sarcina

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

### Alăptarea

Acest medicament nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

### Hipoglicemie

Hipoglicemia a fost reacția adversă raportată cel mai frecvent în timpul tratamentului cu Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum.

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

### Pancreatită acută

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

### Afecțiuni gastro-intestinale severe

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

### Medicamente administrate concomitent

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

### Deshidratare

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

### Reacții la nivelul locului de injectare

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

## Pacienții cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei

### **VI. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

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

### **VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

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

### **VIII. Prescriptori**

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

**9. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 338 cod (L04AC07): DCI TOCILIZUMABUM (concentrația 162 mg) se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 338 cod (L04AC07): DCI TOCILIZUMABUM (concentrația 162 mg)**

**I.Indicatia terapeutică:**

Arterita cu celule gigante (ACG)

**II. Criterii de includerea unui pacient in tratament:**

**1. Criterii de includere:**

- Diagnostic confirmat de arterita cu celule gigante
- Forme active de boală, definite prin prezenta semnelor sau simptomelor de ACG și/sau VSH  $\geq 30$  mm/h și/sau PCR  $\geq$  limita superioară a valorilor normale conform recomandărilor EULAR, pentru identificarea formelor active de boală, se recomandă urmărirea parametrilor clinici (semne și simptome) și paraclinici (nivelurile serice de VSH și CRP)
  - Simptome (de exemplu):
    - debut nou de cefalee localizată persistentă
    - simptome constituționale (de ex. scădere ponderală  $> 2$  kg, febră joasă, oboseală, transpirații nocturne)
    - claudicație de mandibulă și/sau limbă
    - simptome vizuale acute, precum: amauroză fugace, scăderea acuității vizuale, diplopie
    - simptome de polimialgie reumatică
    - claudicație de membre
  - Semne (de exemplu):
    - sensibilitate și/sau îngroșarea arterelor temporale superficiale cu/fără reducerea pulsațiilor
    - sensibilitatea scalpului
    - scăderea pulsului/TA la nivelul membrelor superioare
    - modificări patologice la examinarea oftalmologică, inclusiv neuropatie optică ischemică anterioară, paraliză/paralizie de nerv oculomotor, ocluzie de arteră centrală a retinei;
- Pacienți adulți.

**2. Criterii de excludere:**

- ACG tratată anterior cu Tocilizumab (162 mg), la care pacientul nu a răspuns
- Pacienții cu valori inițiale ale ALT sau AST  $> 5$  x LSN.
- Lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament
- Pierderea calității de asigurat

**III. Tratament: doză / mod de administrare / perioada de tratament / ajustare doze:**

Tocilizumab, 162 mg soluție injectabilă în seringă preumplută, administrată subcutanat, o dată pe săptămână.

Tratamentul se inițiază în asociere cu glucocorticoizi în dozele considerate adecvate de medicul curant și care sunt scăzute treptat și apoi întrerupte, de regulă în primele 26 săptămâni de la inițierea terapiei, funcție de evoluția clinică. Este permisă utilizarea asociată a altor imunosupresoare, de exemplu metotrexat, funcție de situația clinică

Tocilizumab 162 mg poate fi utilizat în monoterapie după întreruperea tratamentului cu glucocorticoizi.

Schema uzuala de tratament dureaza 52 saptamani, dupa care continuarea terapiei se face doar in cazul persistentei activitatii bolii, la decizia medicului curant.

Tratamentul cu Tocilizumab 162 mgse poate relua dupa intrerupere, in cazul acutizarii bolii, definita ca:

- recurența semnelor sau simptomelor ACG și/sau VSH  $\geq 30$  mm/h și/sau
- PCR  $\geq$  limita superioara a valorilor normale.

Tocilizumab nu trebuie utilizat în monoterapie în tratamentul recidivelor acute, reluarea tratamentului cu Tocilizumab 162 mg facandu-se de obicei în asociere cu glucocorticoizi.

### Ajustarea dozelor în urma rezultatelor anormale ale testelor de laborator.

Valori anormale ale enzimelor hepatice:

Valori de laborator	Acțiune
> 1 până la 3 x față de limita superioară a valorilor normale (LSN)	Se modifică doza de DMARD administrată concomitent (PR) sau de medicamente imunomodulatoare (ACG), dacă este cazul.  Pentru creșteri persistente în acest interval, se reduce frecvența de administrare a dozei de RoActemra la interval de 2 săptămâni sau se întrerupe administrarea RoActemra până la normalizarea valorilor alaninaminotransferazei (ALT) sau aspartataminotransferazei (AST).  Se reîncepe administrarea injecției la interval de o săptămână sau la 2 săptămâni, după cum este adecvat clinic.
> 3 până la 5 x LSN	Se întrerupe administrarea de RoActemra, până când valoarea scade la < 3 x LSN și se urmează recomandările de mai sus pentru valori > 1 până la 3 x LSN.  Pentru creșteri persistente > 3 x LSN (confirmate prin testări repetate, vezi pct. 4.4), tratamentul cu RoActemra se oprește.
> 5 x față de LSN	Tratamentul cu RoActemra se oprește.

Valori scăzute ale numărului absolut de neutrofile (NAN):

Valori de laborator (celule x 10 <sup>9</sup> /l)	Acțiune
NAN > 1	Menținerea dozei
NAN între 0,5 și 1	Se întrerupe administrarea de RoActemra.  Când valorile NAN cresc > 1 x 10 <sup>9</sup> /l, se reîncepe administrarea RoActemra la interval de 2 săptămâni și se crește frecvența de administrare a injecției până la o săptămână, dacă este adecvat clinic.
NAN < 0,5	Tratamentul cu RoActemra se oprește.

Valori scăzute ale numărului de trombocite:

Valori de laborator (celule x 10 <sup>3</sup> /μl)	Acțiune
50 până la 100	Se întrerupe administrarea de RoActemra.  Când valorile numărului de trombocite sunt > 100 x 10 <sup>3</sup> /μl, se reîncepe administrarea RoActemra la interval de 2 săptămâni și se crește frecvența de administrare a injecției la o săptămână, dacă este adecvat clinic.
< 50	Tratamentul cu RoActemra se oprește.

**IV. Contraindicații/ Precauții:**

- Alergie severă sau intoleranță la Tocilizumab
- Nu este recomandată administrarea Tocilizumab la pacienții cu valori ale numărului absolut de neutrofile sub  $2 \times 10^9/l$ .
- Infecții active, severe: în cazul apariției în timpul terapiei cu Tocilizumab tratamentul se întrerupe temporar, până la vindecarea infecției.
- Medicii trebuie să fie precauți când au în vedere administrarea Tocilizumab la pacienții cu antecedente de infecții recurente sau cronice sau cu afecțiuni asociate (de exemplu diverticulită, diabet zaharat și boală pulmonară interstițială), care îi pot predispune la infecții.
- Se va acorda o atenție deosebită atunci când se ia în considerare administrarea Tocilizumab la pacienții cu valori ale ALT sau AST  $> 1,5 \times$  LSN.
- Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă
- Sarcina și alăptare
- Vaccinurile vii și vii atenuate nu trebuie administrate concomitent cu Tocilizumab deoarece nu a fost stabilită siguranța clinică.
- Trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de ulceră intestinală sau diverticulită.
- Toți pacienții trebuie testați pentru infecția TBC latentă înainte de a începe tratamentul cu Tocilizumab. Pacienții cu TBC latentă trebuie să urmeze un tratament antimicobacterian standard înainte de a începe tratamentul cu Tocilizumab.
- Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, este necesar ca înaintea inițierii terapiei cu Tocilizumab să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C. Markerii serologici virali care trebuie solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea Tocilizumab sunt pentru virusul hepatitic B (VHB): antigen HBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC. Decizia de inițiere a terapiei la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatitice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

**V. Monitorizarea tratamentului / criteriile de evaluare a eficacității terapeutice:**

- pacienții tratați cu Tocilizumab (162 mg) trebuie monitorizați în scopul evaluării răspunsului terapeutic și a eventualelor efecte adverse care pot apărea în cursul tratamentului.
- Monitorizarea se va face atât prin urmărirea parametrilor clinici (urmărirea semnelor și simptomelor de boală descrise mai sus), cât și biologic (nivelurile serice de VSH și CRP, transaminaze, hemograma, profil lipidic)
- Evaluarea eficacității tratamentului se face prin absența episoadelor de acutizare a bolii, definite ca: recurența semnelor sau simptomelor ACG și/sau VSH  $\geq 30$  mm/h și/sau PCR  $\geq$  limita superioară a valorilor normale.
- În cazul apariției unui episod de acutizare a bolii tratamentul cu Tocilizumab (162 mg) poate fi continuat, dar este necesară creșterea dozei de glucocorticoizi administrați în asocieră.

**VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

- Reacții adverse severe (vezi mai sus) care impun întreruperea definitivă a terapiei
- Lipsa răspunsului la tratament

**VII. Prescriptori:** inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea reumatologie sau medicină internă.

Obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie sau medicină internă dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic.”

**10. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 339 cod (L04AC08): DCI CANAKINUMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 339 cod (L04AC08): DCI CANAKINUMABUM**

**I. Indicația terapeutică:**

Sindroame febrile periodice

Canakinumabum este indicat pentru tratamentul sindroamelor febrile autoinflamatorii periodice, la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste această vârstă:

- Sindroame periodice asociate cu criopirină

Canakinumabum este indicat pentru tratamentul sindroamelor periodice asociate cu criopirină (CAPS), incluzând:

- Sindromul Muckle-Wells (MWS)
- Boala inflamatorie multisistemică cu debut neonatal (NOMID)/sindromul infantil neurologic, cutanat și articular cronic (CINCA)
- Forme severe ale sindromului familial autoimun inflamator la rece (FCAS)/sindromului familial al urticariei la rece (FCU), care se manifestă prin alte semne și simptome, în afară de urticaria indusă de frig.
- Sindromului periodic asociat cu receptorul factorului de necroză tumorală (TRAPS)
- Sindromului hiperimunoglobulinemiei D (HIDS)/deficitului de mevalonat kinază (MKD)
- Febrei familiale mediteraneane (FMF)

**II. Criterii de includere a unui pacient în tratament:**

**1. Criterii de includere**

- Diagnostic confirmat de sindroame febrile autoinflamatorii periodice (la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste această vârstă): sindroame periodice asociate cu criopirină (CAPS), sindrom periodic asociat cu receptorul factorului de necroză tumorală (TRAPS), sindromul hiperimunoglobulinemiei D (HIDS)/deficitului de mevalonat kinază (MKD), febră familială mediteraneană (FMF)
- Forme active de boală (definite prin prezența manifestărilor clinice, valori crescute ale CRP și/sau a Amiloidul seric A).

Medicul curant va urmări următoarele elemente:

- Clinice: episoade recurente de febră, erupție asemănătoare urticariei sau de alte tipuri, conjunctivită, artralgii, mialgii, limfadenopatii, dureri abdominale, cefalee, serozite, etc;
- Modificări ale investigațiilor de laborator: leucocitoză marcată cu neutrofilie și trombocitoză, anemie, creșterea reactanților de fază acută.
- Se mai pot folosi pentru evaluarea afectării SNC în NOMID/CINCA inclusiv puncții lombare (pentru a identifica leucocitoza cu neutrofilia, creșteri ale nivelului de proteine, creșterea presiunii intracraniene), IRM cerebral (pentru depistarea cazurilor de meningită aseptică, pentru identificarea captării la nivelul cohleei, incriminată ca fiind originea inflamatorie a pierderii auzului în MWS și NOMID).

**2. Criterii de excludere:**

- Reacții de hipersensibilitate severa sau intoleranță la Canakinumab
- Lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament
- Pierderea calității de asigurat
- Lipsa răspunsului la tratament

**III. Tratament: doză / mod de administrare / perioada de tratament / ajustare doze:****Doze:**

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste - doza inițială recomandată de canakinumab pentru pacienții cu CAPS este:

**Adulți, adolescenți și copii  $\geq 4$  ani:**

- 150 mg pentru pacienții cu greutate corporală  $> 40$  kg
- 2 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală  $\geq 15$  kg și  $\leq 40$  kg
- 4 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală  $\geq 7,5$  kg și  $< 15$  kg

**Copii cu vârsta de 2 până la  $< 4$  ani:**

4 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală  $\geq 7,5$  kg

Această doză se administrează la intervale de opt săptămâni, prin injectare subcutanată.

La pacienții cărora li se administrează o doză inițială 150 mg sau 2 mg/kg, dacă nu se obține niciun răspuns clinic satisfăcător (vindecarea erupțiilor cutanate și a altor simptome inflamatorii generalizate) după 7 zile de la începerea tratamentului, poate fi luată în considerare administrarea unei a doua doze de canakinumab de 150 mg sau 2 mg/kgc. Dacă ulterior se obține un răspuns complet la tratament, trebuie menținută schema terapeutică intensivă cu doze de 300 mg sau 4 mg/kgc administrate la intervale de 8 săptămâni. Dacă nu a fost obținut un răspuns satisfăcător după 7 zile de la administrarea acestei doze crescute, poate fi avută în vedere o a treia doză de canakinumab de 300 mg sau 4 mg/kgc. Dacă ulterior se obține un răspuns complet la tratament, trebuie avută în vedere menținerea schemei de tratament cu doze crescute de 600 mg sau 8 mg/kgc la intervale de 8 săptămâni în funcție de evaluarea clinică individuală.

La pacienții cu o doză inițială de 4 mg/kg, dacă nu s-a obținut un răspuns satisfăcător după 7 zile de la începerea tratamentului, poate fi avută în vedere o a doua doză de canakinumab 4 mg/kgc. Dacă ulterior se obține un răspuns complet la tratament, trebuie avută în vedere menținerea schemei de tratament cu doze crescute de 8 mg/kgc la intervale de 8 săptămâni în funcție de evaluarea clinică individuală.

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste - doza inițială recomandată de canakinumab pentru pacienții cu TRAPS, HIDS/MKD și FMF este:

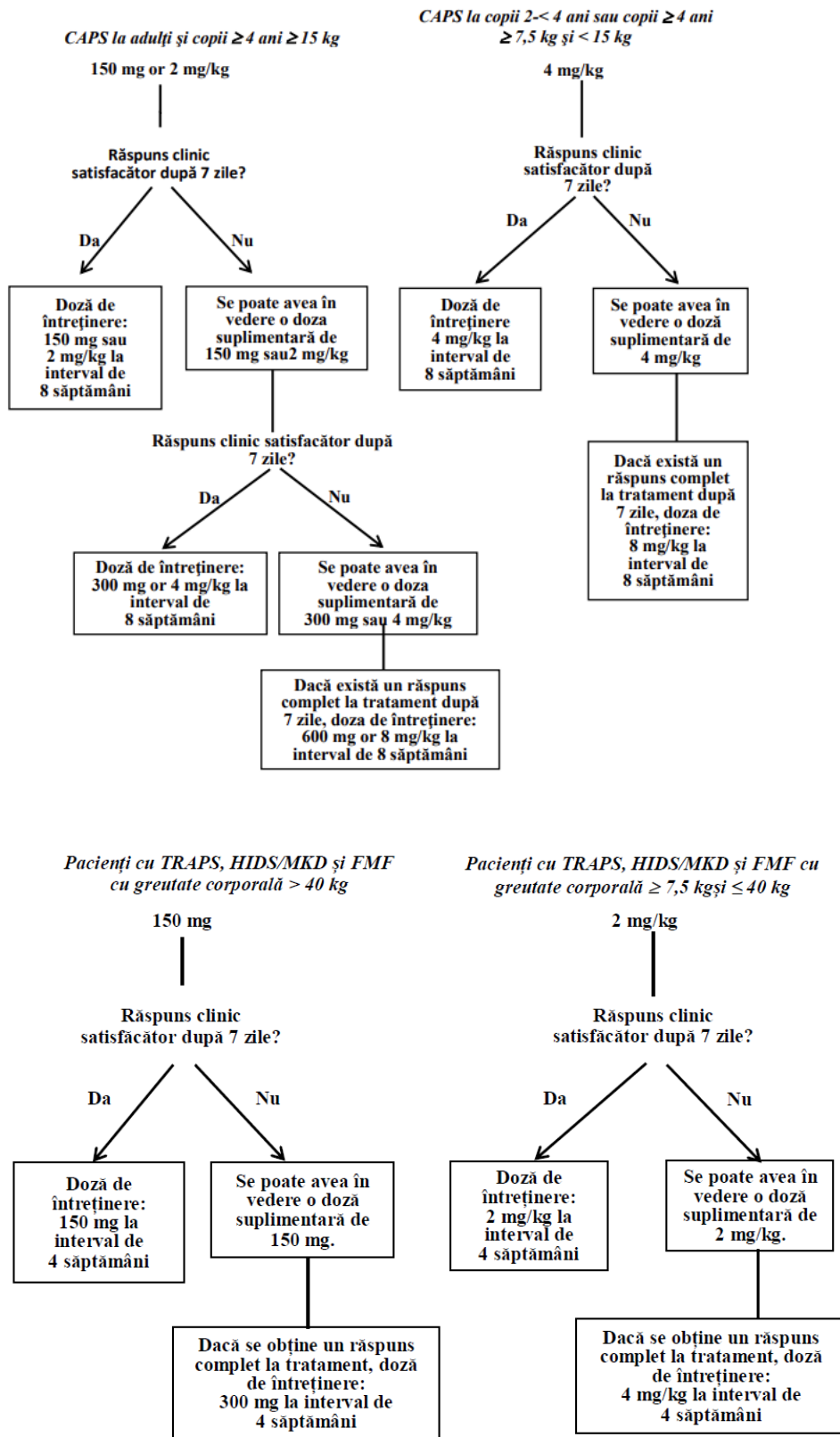
- 150 mg pentru pacienții cu greutate corporală  $> 40$  kg
- 2 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală  $\geq 7,5$  kg și  $\leq 40$  kg

Această doză se administrează la interval de patru săptămâni, ca doză unică, prin injectare subcutanată. Dacă nu a fost obținut un răspuns clinic satisfăcător la 7 zile de la începerea tratamentului, poate fi avută în vedere administrarea unei a doua doze de canakinumab de 150 mg sau 2 mg/kg. Dacă ulterior se obține un răspuns complet la tratament, trebuie menținută schema de tratament cu doze crescute de 300 mg (sau 4 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală  $\leq 40$  kg), administrate la interval de 4 săptămâni.

Pentru tratamentul febrei familiale mediteraneene (FMF) canakinumab trebuie administrat în asociere cu colchicina, dacă este cazul.

**Mod de administrare:** - subcutanată.

Locurile adecvate pentru injectare sunt următoarele: în partea superioară a coapsei, abdomen, în partea superioară a brațului sau fese. Se recomandă să se selecteze un alt loc de injectare, de fiecare dată când se administrează o injecție, pentru a evita apariția durerii. Trebuie evitate zonele cu leziuni cutanate și zonele cu echimoze sau acoperite de erupții cutanate tranzitorii. Trebuie evitată injectarea în țesut cicatrizat, deoarece aceasta poate duce la o expunere insuficientă la canakinumab.





#### **IV. Contraindicații/ precauții:**

**Hipersensibilitate** la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

**Infecții:** - canakinumab este asociat cu o incidență crescută a infecțiilor grave. Ca urmare, pacienții trebuie monitorizați atent, pentru detectarea semnelor și simptomelor infecțiilor în timpul și după tratamentul cu canakinumab. Medicii trebuie să fie precauți în cazul administrării canakinumab la pacienți cu infecții, antecedente de infecții recurente sau cu boli preexistente care îi pot predispune la infecții.

Tratamentul cu canakinumab nu trebuie inițiat sau continuat la pacienții cu infecții severe, care necesită intervenție medicală. În cazul apariției unei infecții severe în timpul terapiei cu canakinumab, tratamentul se intrerupe temporar, până la vindecarea infecției.

#### **Screening pentru tuberculoză**

La aproximativ 12% dintre pacienți cu CAPS la care s-a efectuat testul cutanat PPD (derivat proteic purificat) în cadrul studiilor clinice, testarea ulterioară a dus la un rezultat pozitiv în timpul tratamentului cu canakinumab, fără a exista dovezi clinice de infecție latentă sau activă cu tuberculoză. Nu se cunoaște dacă administrarea inhibitorilor interleukinei-1 (IL-1), cum este canakinumab, crește riscul de reactivare a tuberculozei. Înainte de începerea tratamentului, toți pacienții trebuie evaluați pentru depistarea semnelor și simptomelor de infecție activă și latentă cu tuberculoză. Mai ales la pacienții adulți, această evaluare trebuie să includă o anamneză detaliată. Trebuie efectuate teste de screening adecvate (de exemplu, test cutanat la tuberculină, test de eliberare de interferon gamma sau radiografie toracică) la toți pacienții (pot fi aplicabile recomandările locale). Pacienții trebuie monitorizați strict pentru depistarea semnelor și simptomelor de tuberculoză în timpul tratamentului cu canakinumab și după oprirea acestuia. Toți pacienții trebuie instruiți să solicite asistență medicală dacă apar semnele sau simptomele de tuberculoză (de exemplu, tuse persistentă, pierdere în greutate, subfebrilitate) în timpul tratamentului cu canakinumab. În cazul conversiei de la un rezultat negativ la unul pozitiv al testului PPD, mai ales la pacienții cu risc mare, trebuie luate în considerare testele alternative de screening pentru infecția cu tuberculoză.

#### **Neutropenie și leucopenie**

Frecvent s-au observat apariția neutropeniei (număr absolut de neutrofile [NAN] < 1,5 x 10<sup>9</sup>/l) și a leucopeniei la administrarea de medicamente care inhibă IL-1, inclusiv canakinumab. Tratamentul cu canakinumab nu trebuie inițiat la pacienții cu neutropenie sau leucopenie. Se recomandă ca numărul de leucocite (WBC), inclusiv numărul de neutrofile, să fie evaluat înainte de inițierea tratamentului și, ulterior, la intervale de 1 până la 2 luni. În cazul terapiei cronice sau repetate, se recomandă evaluarea periodică a numărului de leucocite în timpul tratamentului. Dacă la un pacient apare neutropenie sau leucopenie, numărul de leucocite trebuie strict monitorizat și trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

#### **Neoplazii**

Au fost raportate neoplazii la pacienții tratați cu canakinumab. Nu se cunoaște riscul dezvoltării de neoplazii în timpul terapiei cu anti-interleukină (IL)-1.

#### **Reacții de hipersensibilitate**

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate la terapia cu canakinumab. Majoritatea acestor evenimente a fost de intensitate ușoară. În timpul dezvoltării clinice a canakinumab nu au fost raportate reacții anafilactoide sau anafilactice, care pot fi atribuite tratamentului cu canakinumab, la peste 2600 pacienți. Totuși, riscul de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate severe, care nu este neobișnuit în cazul administrării injectabile de proteine, nu poate fi exclus.

#### **Funcție hepatică**

În cadrul studiilor clinice au fost raportate cazuri tranzitorii și asimptomatice de creștere a valorilor serice ale transaminazelor sau ale bilirubinemiei.

#### **Vaccinări**

Nu există date disponibile privind riscul transmisiei secundare a infecției prin vaccinuri vii (atenuate) la pacienți cărora li se administrează canakinumab. Ca urmare, vaccinurile vii nu trebuie administrate concomitent cu canakinumab, cu excepția cazului în care beneficiile depășesc clar riscurile.

Înainte de inițierea terapiei cu canakinumab, se recomandă ca pacienților adulți, copii și adolescenți să li se administreze toate vaccinurile, după caz, incluzând vaccinul pneumococic și vaccinul antigripal inactivat.

#### **Reacții adverse:**

Cele mai frecvente reacții adverse la medicament au fost infecțiile, predominant la nivelul căilor respiratorii superioare. Nu s-a observat niciun impact asupra tipului sau frecvenței reacțiilor adverse la medicament la administrarea tratamentului pe termen lung.

În timpul studiilor clinice cu canakinumab la pacienții cu CAPS, valorile medii ale hemoglobinei au crescut, iar numărul de leucocite, neutrofile și trombocite a scăzut.

La pacienții cu CAPS au fost observate rar creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor.

La pacienții cu CAPS tratați cu canakinumab, au fost observate creșteri asimptomatice și ușoare ale bilirubinemiei, fără creșteri concomitente ale valorilor serice ale transaminazelor.

În cadrul studiilor deschise, pe termen lung, cu creștere a dozei, reacții ca infecțiile (gastroenterită, infecții ale căilor respiratorii superioare), vărsături și amețeli au fost mai frecvent raportate în cadrul grupului în care s-au administrat doze de 600 mg sau 8 mg/kgc decât în alte grupuri.

La pacienții cu TRAPS, HIDS/MKD și FMF au fost raportate scăderi  $\geq$  grad 2 ale numărului de neutrofile au apărut la 6,5% dintre pacienți (frecvente) și scăderi de grad 1 au apărut la 9,5% dintre pacienți, scăderile au fost, în general, tranzitorii și infecția asociată cu neutropenie nu a fost identificată ca reacție adversă.

La pacienții cu TRAPS, HIDS/MKD și FMF au fost raportate scăderi ale numărului de plachete ( $\geq$  grad 2) au apărut la 0,6% dintre pacienți, hemoragia nu a fost identificată ca reacție adversă. Scăderea ușoară și trecătoare de grad 1 a numărului de plachete a avut loc la 15,9% dintre pacienți, fără evenimente adverse asociate de tip hemoragie.

#### **V. Monitorizarea tratamentului / criteriile de evaluare a eficacității terapeutice:**

- pacienții tratați cu Canakinumab (Ilaris) trebuie monitorizați în scopul evaluării răspunsului terapeutic și a eventualelor efecte adverse care pot să apară în cursul tratamentului.
- Monitorizarea eficacității tratamentului se face prin evaluarea globală a medicului, monitorizarea valorilor proteinei C reactive, ale amiloidului seric A.

#### **VI. Criterii pentru intreruperea tratamentului**

- Reacții adverse severe care impun întreruperea tratamentului
- Administrarea în continuare a tratamentului cu canakinumab la pacienții care nu prezintă o îmbunătățire clinică trebuie reevaluată de medicul curant.

**VII. Prescriptori:** inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea reumatologie, pediatrie, medicina internă.”

### **11. La anexa nr. 2, după poziția 27 se introduce o nouă poziție, poziția 28, cu următorul cuprins:**

NR.	Cod Protocol	DENUMIRE
28	B01AE-B01AF	ANTICOAGULANTE ORALE NON-ANTI VITAMINA K (NOAC)

**12. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 10 cod (L002G): SCLEROZA MULTIPLĂ - TRATAMENT IMUNOMODULATOR se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 10 cod (L002G): SCLEROZA MULTIPLĂ - TRATAMENT IMUNOMODULATOR**

**I. Definirea afecțiunii:**

Terapia imunomodulatoare a pacienților cu scleroză multiplă trebuie să se desfășoare - așa cum prevăd și recomandările Ghidului European EAN/ECTRIMS 2018, numai în secții de neurologie, respectiv neurologie pediatrică, în care medicii specialiști și primari neurologi, respectiv neurologi pediatri, au competența și experiența necesară pentru diagnosticul, tratamentul, monitorizarea bolii și controlul reacțiilor secundare în această patologie, aflate în unități medicale în care există dotările cu aparatura de investigații necesară realizării acestor activități specifice. Criteriile de acreditare ale acestor secții de neurologie au fost elaborate, și vor fi periodic revizuite și adaptate cerințelor ghidurilor internaționale, de către Comisiile de Neurologie și Neurologie Pediatrică ale Ministerului Sănătății. Se va avea în vedere ca aceste centre medicale să fie repartizate cât mai omogen pe întreg teritoriul țării, și să fie într-un număr suficient de mare pentru a-și desfășura activitatea în condiții optime, iar pacienții cu această afecțiune din orice parte a țării să aibă acces cât mai facil la acestea.

Scleroza multiplă reprezintă cea mai invalidantă boală a adultului tânăr și una dintre cele mai invalidante afecțiuni ale copilului, afectând un număr important de pacienți la vârsta de maximă activitate socio-profesională, dar și copii în perioada de dezvoltare având deci implicații socio-economice semnificative dar și determinând o alterare severă a calității vieții acestor pacienți. Scleroza multiplă este frecvent diagnosticată și la copii, chiar de la vârsta de 2 ani. Singurul tratament modificator al evoluției bolii eficient aprobat în acest moment la pacienții diagnosticați cu scleroză multiplă, pe plan intern și internațional, este cel imunomodulator pentru următoarele categorii de pacienți:

- Sindromul clinic izolat (CIS);
- Forma cu recurențe și remisiuni;
- În stadiile inițiale ale formei secundar progresive;
- Pentru recurențele care pot să apară în formele progresive de boală;
- Forma primar progresivă (recent aprobată pe plan internațional).

Acest tip de tratament este unul de prevenție secundară a invalidității severe (fizice și mintale) la pacienții cu scleroză multiplă, deoarece pentru această afecțiune nu există în prezent un tratament curativ.

Studiile cost-eficiență au evidențiat în mod clar faptul că dacă tratamentul imunomodulator este introdus cât mai aproape de momentul debutului clinic al sclerozei multiple clinic definite sau de preferat în stadiul de eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp și spațiu ("sindrom clinic izolat" - CIS), cel puțin pentru interferonul beta 1b, interferonul beta 1a - atât pentru forma cu administrare i.m., cât și s.c., pentru glatiramer acetat și pentru teriflunomide, cheltuielile directe dar mai ales cheltuielile indirecte (în primul rând cele legate de tratamentul cu imunomodulatoare modificatoare ale evoluției bolii) sunt semnificativ mai mici decât dacă tratamentul se inițiază în formele mai avansate de boală.

Studiile și publicațiile privind scleroza multiplă la copii au arătat beneficiul tratamentului imunomodulator la copiii cu scleroză multiplă dacă tratamentul este inițiat precoce, din momentul diagnosticului, indiferent de vârstă, dar și în stadiul de eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp și spațiu ("sindrom clinic izolat" - CIS), pentru interferonul beta 1a (de la 2 ani pentru formele cu administrare subcutanată (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rebif>) și interferonul beta 1b (de la 12 ani).

Inițierea cât mai precoce a tratamentului imunomodulator la copii diagnosticați cu scleroză multiplă reduce rata recăderilor și progresia bolii către acumularea disabilității, permițând dezvoltarea psihomotorie normală/aproape normală a acestor copii diagnosticați la vârstă mică cu scleroză multiplă, și implicit o calitate bună a vieții.

## II. Criteriile de includere a pacienților cu scleroză multiplă în tratamentul imunomodulator

- Diagnostic de certitudine de SM (SM formă clinic definită conform criteriilor McDonald revizuite în 2018), forma recurent-remisivă, forma recurent remisivă cu boala activă formă secundar progresivă sau forma primar progresivă (cu imunomodulatoare autorizate la înregistrare pentru fiecare formă de boală);
- Eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp și spațiu (sindromul clinic izolat - CIS) cu modificări IRM caracteristice de SM (ceea ce presupune excluderea altor afecțiuni care se pot manifesta asemănător clinic și imagistic);
- Pacienții cu scleroză multiplă sau sindrom clinic izolat care au fost incluși în studii clinice aprobate oficial, cu medicamente imunomodulatoare, vor fi preluați în programul național de tratament la sfârșitul studiului, pentru continuarea tratamentului bolii.
- Pacienții cu scleroză multiplă sau sindrom clinic izolat care au fost incluși în studii clinice aprobate oficial, la sfârșitul studiului, sau pacienții incluși în alte programe de acces la terapie aprobate oficial sau terapii inițiate în străinătate, cu medicamente imunomodulatoare, vor fi preluați în programul național de tratament pentru continuarea tratamentului bolii.

## III. Criterii de excludere a pacienților din tratamentul imunomodulator sau contraindicații ale acestuia:

- Lipsa criteriilor de certitudine a diagnosticului de SM;
- Contraindicații determinate de comorbidități asociate:
  - tulburări psihiatrice, în special depresia medie sau severă<sup>(1)</sup>;

<sup>(1)</sup> În special pentru tratamentul imunomodulator care accentuează depresia, de exemplu interferonul beta (cu variantele beta 1a sau 1b); acești pacienți pot beneficia de tratament cu glatiramer acetat, teriflunomida, natalizumab sau alți agenți cu mecanism de acțiune similar.

- afecțiuni hematologice grave, afecțiuni hepatice grave, neoplazii, insuficiență renală severă, alte afecțiuni cu risc vital sau de agravare, incompatibile cu medicamentele imunomodulatoare indicate, infecție HIV.

- Intoleranța la unul dintre medicamentele imunomodulatoare;
- Contraindicații determinate de condiții fiziologice<sup>(2)</sup>

<sup>(2)</sup> În situații speciale în care se consideră că beneficiul pentru mamă depășește riscul pentru făt sau nou-născut, glatiramerul acetat 20 mg sau alte imunomodulatoare menționate în Ghidul din 2018 al EAN/ECTRIMS ar putea fi administrate pe parcursul sarcinii și alăptării, deoarece în conformitate cu RCP, nu au fost înregistrate date de toxicitate materno-fetală (ref. mai jos).

- sarcina în evoluție (doar pentru unele imunomodulatoare, nu pentru toate, conform Ghidului EAN/ECTRIMS 2018 și actualizărilor RCP pentru fiecare produs medicamentos - ref. mai jos);

- alăptarea (doar pentru unele imunomodulatoare, nu pentru toate, conform RCP produse).

- Imobilizare definitivă la pat (EDSS  $\geq$  8);
- Lipsa anticorpilor protectivi pentru unii agenți patogeni infecțioși (anticorpi anti-HBs, anti-virus varicelo-zosterian, anti-virus rujeolos, anti-virus urlian, anti-virus rubeolic) în cazul doar al unora dintre imunomodulatoare în mod specific; în această din urmă situație medicamentele respective pot fi folosite după realizarea vaccinărilor specifice. În cazul vaccinării cu un vaccin cu virus viu sau virus viu atenuat, nu se va folosi o terapie cu un imunomodulator care produce

limfopenie specifică sau non-specifică, pe durata vaccinării; aceste medicamente pot fi folosite după terminarea vaccinării și stabilizarea efectelor acesteia.

- Pozitivitatea testului la Quantiferon pentru bacilul tuberculos impune consult de pneumofiziologie; în cazul absenței semnelor clinice și radiologice de tuberculoză se va face tratament tuberculostatic timp de 6 luni (conform schemei indicate de către medicul specialist pneumofiziolog), după care se poate iniția tratamentul specific imunomodulator pentru scleroza multiplă.
- Refuzul pacientului de a accepta sau continua tratamentul;
- Nerespectarea repetată de către pacient a vizitelor obligatorii de monitorizare medicală.
- Varsta sub 2 ani

Acest protocol terapeutic pentru România își însușește în integralitatea lor RECOMANDĂRILE GHIDULUI EAN/ECTRIMS 2018 pentru cazurile de sarcină asociată sclerozei multiple:

Trebuie adus la cunoștința femeilor cu potențial gestațional că tratamentele imunomodulatoare pentru scleroza multiplă nu sunt recomandate pentru a fi utilizate în sarcină, cu excepția cazurilor în care beneficiul clinic pentru mamă depășește riscul pentru făt, evaluat de către medicul curant, în conformitate cu recomandările EAN/ECTRIMS și RCP produs.

Pentru femeile care își planifică o sarcină, dacă există un risc crescut de recidivare a bolii, se recomandă folosirea interferonului-beta sau a glatiramerului acetat până la confirmarea sarcinii. În cazuri foarte specifice de boală activă, se poate lua în considerare continuarea acestor tratamente și în cursul sarcinii. Interferon beta 1a poate fi utilizat în timpul sarcinii și alăptării. Nu se anticipează efecte dăunătoare asupra nou-născuților/sugarilor alăptați.

Pentru femeile cu activitate crescută persistentă a bolii, recomandarea generală este de a amâna sarcina. Pentru acele femei, care în pofida acestei recomandări, decid totuși să aibă o sarcină sau au o sarcină neplanificată:

- se poate lua în considerare tratamentul cu natalizumab pe toată durata sarcinii, după o discuție completă privind potențialele implicații ale acestei decizii;
- tratamentul cu alemtuzumab poate fi o opțiune de alternativă terapeutică pentru sarcinile planificate în cazurile foarte active, dar cu obligativitatea de a avea un interval de minimum 4 luni de la ultima perfuzie cu alemtuzumab până la data concepției.

#### **IV. Scheme terapeutice în tratamentul imunomodulator**

Medicul curant poate alege de regulă (fiind și excepții detaliate mai jos) ca primă soluție terapeutică, în funcție de forma clinică de SM și complianța pacientului, următoarele medicamente de primă alegere: Interferon beta 1a cu administrare I.M., Interferon 1a cu administrare S.C. (cele două forme de Interferon 1a, sunt considerate două DCI diferite datorită caracteristicilor lor diferite farmacokinetice), Interferon beta 1b, Peginterferon beta 1a, Glatiramer acetat (sub formă de Copaxone sau alți glatiramoizi, aceste medicamente nefiind însă intersanjabile deși au același DCI, fiind medicamente complexe non-biologice care nu corespund criteriilor EMA și FDA pentru definiția genericelor), Teriflunomide, Dimethyl Fumarate sau în situații particulare (forme de boală active conform criteriilor clinice și IRM din RCP pentru fiecare produs medicamentos), Natalizumab, Alemtuzumab, Fingolimod, Ocrelizumab, Siponimod.

Pentru vârsta pediatrică, medicul curant neurolog pediatru, poate utiliza de regulă (fiind și excepții detaliate mai jos) ca primă soluție terapeutică, în funcție de forma clinică de boală și stadiul evolutiv și în funcție de stadiul de activitate al bolii, următoarele medicamente de primă alegere: Interferon beta 1a cu administrare I.M., Interferon beta 1a cu administrare S.C. (cele două forme de Interferon 1a, sunt considerate două DCI diferite datorită caracteristicilor lor diferite farmacokinetice), Interferon beta 1b, Glatiramer acetat (sub formă de Copaxone sau alti glatiramoizi).

În situații particulare (forme de boală active conform criteriilor clinice și IRM din RCP pentru fiecare produs medicamentos) se poate utiliza și la copii Natalizumab, Teriflunomidum, Peginterferon beta 1a.

Tratamentul inițiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie și nu dezvoltă reacții adverse sau eșec terapeutic care să impună oprirea/schimbarea terapiei.

Evaluarea răspunsului la tratament se face prin:

- examen clinic o dată la 6 luni (sau ori de câte ori evoluția clinică o impune)
- evaluarea scorului EDSS anual (sau ori de câte ori evoluția clinică o impune)
- evidența anuală a numărului de recăderi clinice
- examen IRM cerebral anual (cel puțin în primii 2 ani de tratament, apoi ori de câte ori există argumente medicale care să justifice medicația)

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate recomanda continuarea, schimbarea sau întreruperea tratamentului administrat.

**La pacienții tratați, cu evoluție favorabilă stabilă și fără reacții adverse, nu este recomandată oprirea tratamentului, aceasta putând precipita reactivarea bolii.**

## **V. Întreruperea temporară a tratamentului**

În condițiile unei sarcini programate, poate necesita ca regulă generală (de la care există și excepții - ref. mai jos), întreruperea tratamentului cu respectarea unor intervale de timp corespunzătoare farmacocineticii fiecărei molecule.

Pe lângă întreruperea tratamentului, la pacienții cu Teriflunomide este necesară aplicarea unei proceduri de eliminare accelerată folosind colestiramină sau cărbune activ, cel puțin cu două luni înainte de concepție.

În cazul unei sarcini neplanificate, procedura trebuie inițiată imediat.

## **Eșecul tratamentului imunomodulator are următoarele semne:**

- Pacientul are aceeași frecvență a recăderilor ca și înainte de inițierea terapiei actuale;
- Persistența activității bolii evidențiată prin criterii de imagistică IRM;
- Agravarea dizabilității produse de boală sau a activității bolii (din punct de vedere clinic și/sau imagistic - IRM), sub tratament;
- Agravarea treptată a dizabilității fără apariția unui nou puseu, sau a unor semne imagistice (IRM) de activitate a bolii;
- Progresia continuă a dizabilității timp de un an, în absența puseelor și semnelor IRM care nu răspund la medicația imunomodulatoare;
- Reacții adverse severe.

## **În caz de eșec al tratamentului imunomodulator, se iau în considerare:**

- Întreruperea tratamentului imunomodulator;
- Schimbarea medicamentului imunomodulator;
- Schimbarea tratamentului cu un medicament mai activ precum natalizumab în următoarele situații:
  - sub tratament pacientul face cel puțin 1 recădere clinică iar examenul IRM cerebral și spinal evidențiază cel puțin 9 leziuni noi pe imaginile T2 sau cel puțin 1 leziune hipercaptantă pe parcursul unui an;
  - boala are o progresie continuă sub tratamentul inițial.
- Schimbarea cu un medicament mai activ precum alemtuzumab în următoarele condiții:
  - pacienții care nu au răspuns adecvat la cel puțin o terapie modificatoare de boală (TMB), prezentând cel puțin un puseu în anul precedent în timpul tratamentului (cel puțin un puseu sub

medicație la mai mult de 6 luni de la începerea tratamentului imunomodulator modificator de boală) și cel puțin nouă (9) leziuni T2-hiperintense sau cel puțin o leziune hipercaptantă de contrast pozitivă la examenul IRM comparativ cu cea anterioară recentă.

- Asocierea altor medicamente simptomatice
- Asocierea corticoterapiei de scurtă durată
- Administrarea unui medicament imunosupresor

## VI. Prescriptori:

Medicii din specialitatea neurologie din centrele nominalizate pentru derularea programului național al bolilor neurologice - scleroza multiplă.

Medicii din specialitatea neurologie pediatrică din centrele nominalizate pentru derularea programului național al bolilor neurologice - scleroza multiplă

## CLASE DE MEDICAMENTE

- **Interferon beta 1b** (medicamentele biologice corespunzătoare comercializate aprobate în România pentru acest DCI sunt identice ca indicații, doze și mod de administrare).

### Indicații la inițierea terapiei:

- Formele de scleroză multiplă cu recăderi și remisiuni cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0 - 5,5;
- Sindromul clinic izolat (cu diagnostic de scleroză multiplă confirmat conform criteriilor internaționale McDonald revizuite în 2018);
- Formele de scleroză multiplă secundar progresivă cu scor EDSS de până la 6.5.

### Doze și mod de administrare:

Flacoane de 1 ml a 250 micrograme (8 milioane UI/doză), 1 dată la 2 zile, subcutanat.

- La copii cu Scleroza Multiplă, începând cu vârsta de 12 ani se administrează flacoane de 250 micrograme, astfel: se va începe cu  $\frac{1}{4}$  flacon, primele 3 administrări, apoi  $\frac{1}{2}$  flacon, următoarele 3 administrări,  $\frac{3}{4}$  flacon următoarele 3 administrări, apoi 1 flacon sc la fiecare 2 zile.

- **Interferon beta 1a cu administrare intramusculară**

### Indicații la inițierea terapiei:

- Formele de scleroză multiplă cu recăderi și remisiuni cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0 - 5,5;
- Sindromul clinic izolat (cu diagnostic de scleroză multiplă confirmat conform criteriilor internaționale McDonald revizuite în 2018);
- Aceasta forma se poate administra la copii cu Scleroza Multiplă de la vârsta de 12 ani

### Doze și mod de administrare:

30 micrograme/doză, 1 dată pe săptămână, intramuscular

La copii, stabilirea treptată a dozelor folosind seringă preumplută poate fi realizată prin inițierea tratamentului cu creșteri ale dozei cu  $\frac{1}{4}$  pe săptămână, ajungând la doza completă (30 micrograme/săptămână) la a patra săptămână.

**Observație:** prezintă uneori avantajul unei mai bune compliance datorită frecvenței mai rare de administrare, ceea ce recomandă această intervenție în special pentru formele de debut ale bolii, la pacienții foarte tineri.

- **Interferon beta 1a cu administrare subcutanată**

**Indicații la inițierea terapiei:**

- Formele de scleroză multiplă cu recăderi și remisiuni cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0 - 5,5;
- Sindromul clinic izolat după primul puseu clinic de boală;
- Recăderile suprapuse uneia dintre formele cu evoluție progresivă.
- Această formă se poate administra la copii cu Scleroza Multiplă, peste 2 ani, conform RCP ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebif-epar-product-information\\_ro.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebif-epar-product-information_ro.pdf))

**Doze și mod de administrare:**

- 44 micrograme/doză, de 3 ori pe săptămână, subcutanat.
- La pacienții cu vârsta între 12 și 18 ani, se va administra: sapt 1-2 - 8.8 micrograme/adm, de 3 ori/saptamana; sapt 3-4 - 22 micrograme/adm, de 3 ori/saptamana; în continuare - 44 micrograme/adm, de 3 ori/saptamana.
- La pacienții cu vârsta între 2 și 11 ani (sub 12 ani), se recomandă folosirea formei de prezentare cartuse, deoarece cu ajutorul dispozitivului special de injectare se poate seta doza administrată, pentru această vârstă ajungându-se până la doza de 22 micrograme/administrare. Se va administra astfel: sapt 1-2 - 8 micrograme/administrare, de 3 ori/saptamana; sapt 3-4 - 11 micrograme/administrare, de 3 ori/saptamana; în continuare - 22 micrograme/administrare, de 3 ori/saptamana.

- **Glatiramer acetat**

**Indicații la inițierea terapiei:**

- Formele de scleroză multiplă cu recăderi și remisiuni cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0 - 5,5;
- Sindromul clinic izolat.
- Acest medicament se poate administra la copii cu Scleroza Multiplă, începând cu vârsta de 12 ani ([https://www.anm.ro/\\_/\\_RCP/RCP\\_12772\\_29.11.19.pdf](https://www.anm.ro/_/_RCP/RCP_12772_29.11.19.pdf))

**Doze și mod de administrare** (cu aceleași indicații indiferent de medicamentul utilizat, în funcție de preferință și toleranța pacientului):

- 20 mg/doză, o dată pe zi, subcutanat;
- 40 mg/doză, cu administrare s.c. 3 doze/săptămână.
- Ambele doze sunt utile, deoarece doza de 20 mg datorită prezintă efecte adverse mai reduse, în timp de doza de 40 mg este preferată datorită modului mai rar de administrare.
- La copiii cu vârsta peste 12 ani dozele sunt la fel cu cele de la adult (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470149/>)

**Observații:**

- Glatiramer acetat (GA) poate fi utilizat și pentru pacienții care sunt sub tratament cu interferon-beta la care eficacitatea acestuia începe să scadă din motive biologice și medicale.



- Se poate recomanda acest medicament preferențial pentru pacienții la care există semne clinice și imagistice de pierdere axonală și atrofie cerebrală secundară, deoarece unele studii arată posibile efecte neuroprotectoare.
- Un medicament cu DCI glatiramer acetat, nu poate fi înlocuit automat (interschimbabil) cu un alt medicament cu același DCI (respectiv tot glatiramer acetat), deoarece aceste medicamente nu sunt generice între ele, fiind structural medicamente complexe non-biologice, care conform criteriilor EMA și FDA de definire a genericelor nu se pot încadra în această categorie, iar echivalarea lor terapeutică se face după o metodologie diferită de cea legală pentru generice.

- **Peginterferon Beta 1-a**

**Indicații la inițierea terapiei:**

- Peginterferon - beta - 1a este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă formă recurent-remisivă.
- Peginterferon beta 1a, - de folosit ca linia a 2-a de tratament, la pacienții pediatrici, începând cu vârsta de 10 ani, dacă nu au răspuns la tratament cu Interferon, GA, Natalizumab, după o analiză atentă beneficiu-risc. Administrarea la copii se va face NUMAI în Centrele de Expertiză de Boli Rare de Neurologie Pediatrică

**Doze și mod de administrare**

Peginterferon beta 1a se administrează subcutanat. Doza recomandată este de 125 micrograme o dată la 14 zile.

Pentru a limita reacțiile adverse se recomandă titrarea dozei administrate, astfel:

- În Ziua 1 (Ziua în care se administrează pentru prima dată medicamentul) se va administra o doză de 63 de micrograme.
- La distanță de 14 zile (Ziua 15) se va administra o doză de 94 de micrograme.
- La distanță de alte 14 zile (Ziua 29) se va administra o doză de 125 de micrograme.
- Ulterior se va administra Peginterferon - beta - 1a 125 micrograme/sc o dată la 14 zile.

Pentru a facilita titrarea dozei poate fi utilizat Pachetul de inițiere a tratamentului cu Peginterferon - beta - 1a ce conține 1 pen preumplut cu Peginterferon - beta - 1a 63 micrograme și 1 pen preumplut cu Peginterferon - beta - 1a 94 micrograme.

**Contraindicații și precauții**

Peginterferon - beta - 1a este contraindicat pacienților cu hipersensibilitate cunoscută la Interferon beta sau la oricare dintre excipienții asociați.

Siguranța și eficiența Peginterferon - beta - 1a la populația cu vârste < 18 ani și > 65 de ani nu este cunoscută.

Nu este necesară ajustarea dozei de Peginterferon - beta - 1a la pacienții cu insuficiență renală. Siguranța administrării acestui medicament la pacienții cu insuficiență hepatică nu este cunoscută. Peginterferon - beta - 1a este inclus în categoria C de risc pentru administrarea pe parcursul sarcinii.

**Măsuri necesare pentru limitarea efectelor adverse**

Cele mai frecvente reacții adverse ale Peginterferon - beta - 1a sunt reacțiile cutanate la locul injectării și sindromul pseudo-gripal tranzitoriu manifestat prin febră, frison, mialgii, artralгии și cefalee ce survin la câteva ore după administrare\*.

\* adaptat după: Kolb-Maurer et al. "An update on Peginterferon beta-1a Management în Multiple Sclerosis: results from an interdisciplinary Board of German and Austrian Neurologists and Dermatologists"- BMC Neurology - 2019, 19:130 și RCP Peginterferon - beta - 1a)

Pentru a diminua riscul de apariție a reacțiilor cutanate la locul injectării, se recomandă:

- Instruirea atentă a pacienților cu privire la tehnica de administrare a Peginterferon - beta - 1a
- Încălzirea soluției de Peginterferon - beta - 1a la temperatura ambientală înainte de administrare
- Injectarea subcutanată în regiuni tegumentare diferite la fiecare administrare

În cazul apariției eritemului la locul de injectare, se recomandă:

- Aplicarea de comprese reci cu ceai negru (efect antiinflamator local)
- Aplicarea de creme ce conțin Polidocanol 5% (efect de reducere a pruritului și eritemului)
- În cazul apariției eczemelor severe sau a leziunilor indurate pot fi administrate preparate topice cu corticosteroizi

În ceea ce privește sindromul pseudo-gripal, se recomandă:

- Informarea pacienților cu privire la posibilitatea apariției acestor manifestări clinice și la medicamentele ce pot fi administrate pentru a reduce impactul și severitatea acestor simptome.
- Titarea dozei la inițierea tratamentului de Peginterferon - beta - 1a conform recomandărilor de mai sus are de cele mai multe ori ca rezultat reducerea riscului de apariție a acestor simptome.
- Administrarea profilactică sau concomitentă a medicamentelor cu efecte antiinflamatorii, analgezice și antipiretice (Ex: Acetaminofen, Ibuprofen, Naproxen) poate preveni apariția sau ameliora simptomele sindromului pseudo-gripal.

#### **Explorări paraclinice necesare înainte de inițierea tratamentului**

- Analize de sânge: Hemoleucogramă, AST, ALT, GamaGT, Bilirubină, Creatinină, markeri de inflamație, TSH, test de sarcină (pentru pacienții de sex feminin)
- Explorare imagistică prin rezonanță magnetică (cerebrală/spinală): conform procedurilor obișnuite pentru diagnosticul sclerozei multiple

#### **Explorări paraclinice necesare pentru monitorizarea pacienților**

- Analize de sânge: Hemoleucogramă, AST, ALT, GamaGT, Bilirubină, Creatinină - la o lună de la inițierea tratamentului cu Peginterferon - beta - 1a, ulterior o dată/3 luni pe parcursul primului an de tratament, ulterior o dată/6 - 12 luni în funcție de particularitățile individuale ale pacientului.
- TSH - periodic
- Explorare imagistică prin rezonanță magnetică (cerebrală/spinală): conform procedurilor obișnuite pentru managementul pacienților cu scleroză multiplă

- **Teriflunomidum**

#### **Indicații la inițierea terapiei:**

- Scleroză multiplă recurent-remisivă cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0 - 5,5 și la pacienții cu un singur eveniment clinic (CIS) la un pacient cu leziuni demielinizate diseminate în spațiu și timp evidențiate prin IRM cerebral și spinal;
- se poate folosi ca linia a 2-a de tratament, la pacienții pediatrici, dacă nu au răspuns la tratament cu Interferon, GA, Natalizumab, după o analiza atentă beneficiu-risc

**Doză și mod de administrare:**

14 mg/doză, o dată pe zi, oral.

La copii și adolescenți (cu vârsta de 10 ani și peste), doza recomandată depinde de greutatea corporală ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information\\_ro.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_ro.pdf))

- Copii și adolescenți cu greutatea >40 kg: 14 mg o dată pe zi.
- Copii și adolescenți cu greutatea ≤40 kg: 7 mg o dată pe zi.
- Copiii și adolescenții care ating o greutate corporală stabilă de peste 40 kg trebuie trecuți la doza de 14 mg o dată pe zi.
- Comprimatele filmate pot fi administrate împreună cu sau fără alimente.

**Observații:**

- Nu este necesară o perioadă de așteptare atunci când se inițiază tratamentul cu teriflunomidum după administrarea de interferon beta sau acetat de glatiramer sau atunci când se începe tratamentul cu interferon beta sau cu acetat de glatiramer după cel cu teriflunomidum;
- Se recomandă precauție atunci când se efectuează schimbarea de la tratamentul cu natalizumab la tratamentul cu teriflunomidum datorită timpului de înjumătățire plasmatică prelungit al natalizumabului.

Înainte de începerea tratamentului cu teriflunomidum trebuie evaluate următoarele:

- Tensiunea arterială, alanin-aminotransferaza (ALT), glutamic-piruvat-transferaza (GPT) serice, hemoleucograma completă, inclusiv număratoarea diferențiată a leucocitelor și a numărului de trombocite.

În timpul tratamentului cu teriflunomidă trebuie monitorizate următoarele:

- Tensiunea arterială, ALT, GPT; hemoleucograma completă trebuie efectuată pe baza semnelor și simptomelor (ex. de infecții) din timpul tratamentului.

Pentru procedura de eliminare accelerate (se folosește în cazul femeilor tratate cu teriflunomidă care intenționează să rămână gravide):

- Se administrează colestiramină - 8 g de 3 ori pe zi, timp de 11 zile, sau se poate utiliza colestiramină 4 g de 3 ori pe zi, în cazul în care colestiramina în doza de 8 g nu este bine tolerată;
- Alternativ, se administrează pulbere de cărbune activat - 50 g la fiecare 12 ore, timp de 11 zile;
- Se vor verifica concentrațiile plasmatice prin două determinări repetate, la interval de 14 zile, și se va respecta un interval de minim 1,5 luni între prima concentrație plasmatică mai mică de 0,02 mg/l și momentul unei concepții planificate.

- **Natalizumab**

**Indicația terapeutică**

Natalizumabum este indicat ca unic tratament de modificare a bolii la adulții cu scleroză multiplă recidivantă remitentă (SMRR), foarte activă, pentru următoarele grupuri de pacienți:

- Pacienții cu boală extrem de activă, în ciuda unei cure complete și adecvate de tratament cu cel puțin o terapie modificatoare a bolii (TMB) (pentru excepții și informații privind perioadele de eliminare, sau
- Pacienții cu SMRR severă, cu evoluție rapidă definită prin 2 sau mai multe recidive care produc invaliditate într-un an și cu 1 sau mai multe leziuni evidențiate cu gadolinu la imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) craniană sau o creștere semnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu o IRM anterioară recentă.

## Criteria de includere

Indicații la inițierea terapiei:

- Medicament pentru cazurile foarte active de SM cu recăderi și remisiuni la care unul dintre medicamentele de prima alegere (interferon-beta, glatiramer acetat sau teriflunomidum) nu a putut controla satisfăcător activitatea bolii, raportat la dinamica bolii (cel puțin 2 sau mai multe pusee care produc invaliditate într-un an și cu una sau mai multe leziuni hipercaptante de contrast la IRM craniană sau cel puțin 9 leziuni noi pe imaginile T2 cu o IRM craniană recentă) și nu la scorul EDSS.
- Poate fi folosit ca tratament imunomodulator de prima alegere în formele recurent remisive cu evoluție rapidă (definită prin 2 sau mai multe recidive care produc invaliditate într-un an și cu 1 sau mai multe leziuni captante de contrast evidențiate la IRM craniană, sau o creștere semnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu o IRM anterioară recent).
- Copii cu Scleroza Multiplă, ca medicație de linia II-a, în cazuri speciale, selectate, care nu au răspuns la formele de interferon, foarte rar ca linia I de medicație (doar atunci când forma de boala este foarte activă de la debut, stadiu stabilit din punct de vedere clinic și imagistic).

## Doze și mod de administrare:

- 300 mg/doză, o administrare la 4 săptămâni în perfuzie i.v. cu durată de 1 oră.
- 300 mg/doza, o administrare la 6 săptămâni în perfuzie i.v. cu durată de 1 oră.
- 300 mg/doza sc. sub formă a 2 injecții de 150 mg la 30 min interval în locuri distincte de injectare

Intr-o analiză retrospectivă, specificată în prealabil, din SUA, a pacienților anti-JCV pozitivi, aflați în tratament cu Tysabri administrat intravenos (registrul TOUCH), a fost comparat riscul de LMP între pacienți tratați cu dozele administrate în intervalele aprobate și pacienți tratați cu dozele administrate în intervalele prelungite intervale de administrare medii de aproximativ 6 săptămâni

Analiza a demonstrat o reducere a riscului de LMP la pacienții tratați cu EID (rata riscului = 0,06, ÎI 95% al ratei riscului = între 0,01 și 0,22).

2 seringi x 150 mg preumplute la 4 săptămâni, SC. Doza care se administrează este de 300mg. Indicațiile, precauțiile și monitorizarea pacienților sunt superpozabile cu Natalizumab 300mg administrare i.v. (vezi mai sus). A doua injecție s.c. trebuie să fie administrată nu mai târziu de 30 de minute după prima injecție; la o distanță mai mare de 3 cm de locul de administrare a primei injecții. Locurile de administrare ale injecției subcutanate sunt coapsa, abdomenul sau partea posterioară a brațului. Injecția nu trebuie să fie administrată într-o zonă a corpului unde pielea prezintă orice fel de iritații, eritem, echimoze, infecții sau cicatrici.

Administrarea trebuie să fie efectuată într-un serviciu medical avizat, iar pacienții trebuie să fie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor timpurii de leucoencefalopie multifocală progresivă (LMP).

Pacienții trebuie să fie supravegheați în timpul administrării injecțiilor și timp de 1 oră ulterior pentru depistarea semnelor și simptomelor reacțiilor la injectare, inclusiv a hipersensibilizării. Pacienții neexpuși anterior la natalizumab trebuie să fie supravegheați în timpul administrării injecțiilor subcutanate și timp de 1 oră ulterior pentru depistarea semnelor și simptomelor reacțiilor la injectare, inclusiv a hipersensibilizării, pentru primele 6 doze de natalizumab. Pentru pacienții cărora li se administrează în prezent natalizumab și li s-au administrat deja cel puțin 6 doze, timpul de observație de 1 oră după administrarea injecției poate fi redus sau eliminat pentru injecțiile subcutanate ulterioare, conform deciziei clinice, dacă pacienții nu au prezentat nicio reacție la injectare.

Orice schimbare a căii de administrare a medicamentului trebuie să fie efectuată la minimum 4 săptămâni de la administrarea dozei anterioare.

La copii doza este 3-5 mg/kg (maxim 300 mg/ doza) o data la 4 luni - în perfuzie iv (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470149/>)

### **Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați.
- Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP).
- La pacienții cu risc crescut de infecții produse de germeni condiționat patogeni, inclusiv pacienții imunocompromiși (incluzându-i pe cei cărora li se administrează în mod curent tratamente imunosupresoare sau cei imunocompromiși prin tratamente anterioare).
- Asocierea cu alte TMB.
- Malignități active cunoscute, cu excepția pacienților cu carcinom bazocelular cutanat.

### **Observații:**

- Nevoia excluderii leucoencefalopatiei multifocale progresive la inițierea tratamentului;
- Evaluarea indexului pentru anticorpii anti-virus JC înainte de inițierea tratamentului, la 2 ani după inițierea tratamentului, sau ori de câte ori situația clinică și/sau imagistică o impune; la cei cu index inițial mai mic de 1,5 care nu au utilizat anterior imunosupresoare, după ce ating o vechime de 2 ani a tratamentului, se va reevalua periodic la 6 luni acest parametru;
- Monitorizarea clinică, biologică și imagistică pe întreaga durată a tratamentului pentru depistarea precoce a reacțiilor adverse grave ce impun întreruperea imediată a tratamentului:
  - leucoencefalopatie multifocală progresivă;
  - infecții, în special cu germeni condiționat patogeni;
  - insuficiență hepatică;
  - reacții de hipersensibilitate.
- Dacă o femeie devine gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, trebuie avută în vedere întreruperea medicamentului. O evaluare a raportului beneficiu/risc în cazul utilizării acestui medicament în timpul sarcinii trebuie să ia în considerare starea clinică a pacientei și posibila revenire a activității bolii după oprirea medicamentului.
- După 2 ani, continuarea tratamentului trebuie avută în vedere numai după o reevaluare a potențialului de beneficiu și risc. Pacienții trebuie să fie informați din nou cu privire la factorii de risc pentru LMP, cum sunt durata tratamentului, utilizarea unui medicament imunosupresor înainte de a li se administra medicamentul și prezența de anticorpi anti-virusul John Cunningham (JCV).
- Orice schimbare a căii de administrare a medicamentului trebuie să fie efectuată la 4 săptămâni de la administrarea dozei anterioare.
- Acest medicament nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu vârsta peste 65 de ani, datorită lipsei datelor în cazul acestei populații.
- Siguranța și eficacitatea acestui medicament în asociere cu alte imunosupresoare și tratamente antineoplazice nu au fost pe deplin stabilite. Utilizarea simultană cu acest medicament a acestor medicamente poate crește riscul de infecții, inclusiv infecții produse de microbi condiționat patogeni și este contraindicată.
- Dacă se ia decizia de a opri tratamentul cu natalizumab, medicul trebuie să fie conștient că natalizumab rămâne în sânge și are efecte farmacodinamice (de exemplu, număr crescut al limfocitelor) timp de aproximativ 12 săptămâni după ultima doză. Începerea altor tratamente în acest interval determină expunerea concomitentă la natalizumab.

- **Alemtuzumabum**

**Observație:** Intervenție cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMMDMR; este în prezent inclus în programul național de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

**Indicații la inițierea terapiei:**

Pacienții adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR), cu boală activă, definită prin caracteristici clinice și/sau imagistice, respectiv:

**1.** Pacienți, netratați anterior (naivi), cu cel puțin două recăderi invalidate în ultimul an (cel puțin 2 pusee în ultimii doi ani din care cel puțin un puseu în ultimele 12 luni) și cu cel puțin o leziune IRM - captantă de contrast pozitivă sau creșterea semnificativă a încărcăturii lezionale T2 comparativ cu un examen IRM anterior recent.

**2.** Pacienții care nu au răspuns adecvat la cel puțin o terapie modificatoare de boală, prezentând cel puțin un puseu în anul precedent, la mai mult de 6 luni de la începerea tratamentului imunomodulator modificator de boală și cel puțin 9 leziuni T2 - hiperintense sau cel puțin o leziune captantă de contrast pozitivă la examenul IRM.

**Doze și mod de administrare:**

Terapia este recomandată sub forma a 2 cicluri de tratament, cu o perioadă de urmărire a siguranței la pacienți, de la inițierea tratamentului și până la 48 de luni după ultima perfuzie.

Doza recomandată de alemtuzumab este de 12 mg pe zi, administrată în perfuzie intravenoasă pe parcursul a 2 cicluri inițiale de tratament și a unui număr de până la 2 cicluri suplimentare de tratament, dacă este necesar.

Terapia inițială cu 2 cicluri de tratament:

- Primul ciclu de tratament: 12 mg pe zi, în 5 zile consecutive (doza totală de 60 mg)
- Al doilea ciclu de tratament: 12 mg pe zi, în 3 zile consecutive (doză totală de 36 mg), administrat la 12 luni după primul ciclu de tratament.  
Poate fi avută în vedere administrarea unui număr de până la două cicluri suplimentare de tratament, dacă este necesar:
- Al treilea sau al patrulea ciclu de tratament: 12 mg/zi, în 3 zile consecutive (doza totală de 36 mg), administrat la minimum 12 luni după ciclul de tratament anterior la pacienții cu activitatea SM definită pe baza caracteristicilor clinice sau imagistice.

**Observații:**

- Pacienții eligibili pentru tratament cu alemtuzumab necesită premedicație înaintea administrării și tratament profilactic (vezi Anexa nr. 1)
- La pacienții cu SM tratați recent cu beta-interferon și/sau acetat de glatiramer, este necesară întreruperea tratamentului cu 28 de zile înainte de inițierea tratamentului cu alemtuzumab; la pacienții aflați anterior pe tratament cu teriflunomide se va recurge mai întâi la procedura de evacuare accelerată (v. mai sus) urmată de un interval liber de 28 zile, iar în cazul că procedura de evacuare accelerată a teriflunomidei nu este posibilă, se va lăsa un interval liber de minimum 1 lună între cele două terapii dacă nu există leucopenie, iar dacă există leucopenie se va aștepta până la normalizarea numărului de leucocite.
- Testele de laborator trebuie efectuate periodic, timp de până la 48 de luni după ultimul ciclu de tratament cu alemtuzumab, pentru a monitoriza apariția semnelor precoce ale unei afecțiuni autoimune, inclusiv a purperei trombocitopenice imune (PTI), tulburărilor tiroidiene sau rareori, a nefropatiilor (de exemplu boala cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară) (vezi Anexa nr. 1).

**Siguranță:**

Pacienților tratați cu Alemtuzumab trebuie să li se înmâneze cardul de avertizare a pacientului și ghidul pentru pacient, iar aceștia trebuie informați despre riscurile tratamentului cu acest medicament.

În data de 11 aprilie 2019, EMA a inițiat o analiză a raportului beneficiu/risc pentru DCI

Alemtuzumabum în indicația aprobată. În perioada în care se desfășoară această analiză:

- Tratamentul pacienților noi trebuie inițiat numai la adulți cu scleroză multiplă recurent remisivă foarte activă (SMRR) în ciuda tratamentului complet și adecvat cu minimum două alte tratamente modificatoare ale evoluției bolii (DMT) sau la pacienți adulți cu SMRR foarte activă, la care toate celelalte DMT sunt contraindicate sau inadecvate din alte considerente.
- Pacienții aflați în tratament cu alemtuzumab trebuie monitorizați din perspectiva semnelor vitale, incluzând măsurarea tensiunii arteriale, înainte de inițierea tratamentului și periodic pe parcursul administrării perfuziei cu alemtuzumab. Dacă sunt observate modificări semnificative clinic ale funcțiilor vitale, trebuie avută în vedere întreruperea administrării perfuziei și instituirea unor măsuri suplimentare de monitorizare, inclusiv ECG.
- Funcția hepatică trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului și pe parcursul acestuia.
- În cazul manifestărilor asociate cu leziuni hepatice sau în cazul altor reacții mediate imun grave, tratamentul trebuie reluat numai după o analiză atentă.
- Pacienții trebuie sfătuiți să solicite imediat asistență medicală, dacă apar simptome la câteva zile după administrarea perfuziei sau manifestări clinice asociate cu leziuni hepatice.

- **Ocrelizumabum**

**Observație:** Intervenție cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul național de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

**Indicații terapeutice la inițierea terapiei**

**1.** Tratamentul pacienților adulți cu forme recurente de scleroză multiplă (SMR) cu boala activă definită prin caracteristici clinice sau imagistice care vizează pacienți adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (RMS) cu boală activă care nu au primit anterior nicio terapie de modificare a bolii sau pacienți adulți tratați anterior cu terapie de modificare a bolii a căror boală nu este foarte activă.

**2.** Tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă primar progresivă (SMPP), incipientă în ceea ce privește durata bolii și nivelul de dizabilitate și cu caracteristici imagistice ale activității inflamatorii.

**Doza recomandată**

Tratamentul cu Ocrelizumabum trebuie inițiat și supravegheat de către un medic specialist cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor neurologice, care are acces la suport medical adecvat pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse severe, cum sunt reacțiile legate de administrarea perfuziei (RAP).

Premedicația pentru reacțiile asociale perfuziei

Următoarele două medicamente trebuie administrate înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum, pentru a reduce frecvența și severitatea RAP:

- metilprednisolon (sau un echivalent) în doză de 100 mg, administrat intravenos cu aproximativ 30 minute înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum;
- antihistaminic, cu aproximativ 30 - 60 minute înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum; În plus, poate fi luată în considerare administrarea ca premedicație și a unui antitermic (de exemplu paracetamol), cu aproximativ 30 - 60 minute înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum.

### **Doza inițială**

Doza inițială de 600 mg se administrează sub forma a două perfuzii intravenoase separate; prima perfuzie cu doza de 300 mg, urmată după 2 săptămâni de a doua perfuzie cu doza de 300 mg.

### **Dozele ulterioare**

Ulterior, dozele următoare de Ocrelizumabum se administrează sub forma unei singure perfuzii intravenoase cu doza de 600 mg, la interval de 6 luni. Prima doză ulterioară de 600 mg trebuie administrată la șase luni după prima perfuzie cu doza inițială. Trebuie menținut un interval de minim 5 luni între administrarea dozelor de Ocrelizumabum.

### Observații:

Înainte de administrarea perfuziei:

- Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse: trebuie să fie disponibile resurse adecvate pentru abordarea terapeutică a reacțiilor severe cum sunt reacții asociate perfuziei (RAP) grave, reacții de hipersensibilitate și/sau reacții anafilactice.
- Hipotensiunea arterială: ca simptom al RAP, poate apărea pe durata administrării perfuziei cu Ocrelizumab. Prin urmare, întreruperea temporară a tratamentului antihipertensiv trebuie luată în considerare cu 12 ore înainte și pe durata administrării fiecărei perfuzii cu Ocrelizumab. Nu au fost incluși în studii pacienți cu antecedente de insuficiență cardiacă congestivă (clasele III și IV New York Heart Association).
- Premedicație: pacienților trebuie să li se administreze premedicație pentru a reduce frecvența și severitatea RAP.

Pe durata administrării perfuziei:

La pacienții care prezintă simptome pulmonare severe, cum sunt bronhospasm sau acutizare a astmului bronșic, trebuie luate următoarele măsuri:

- întreruperea imediată și permanentă a perfuziei
- administrarea de tratament simptomatic
- monitorizarea pacientului până la remiterea simptomelor pulmonare, deoarece ameliorarea inițială a simptomelor poate fi urmată de deteriorare.

Hipersensibilitatea poate fi dificil de diferențiat de o RAP în ceea ce privește simptomele. Dacă se suspectează o reacție de hipersensibilitate pe durata administrării perfuziei, perfuzia trebuie oprită imediat și permanent.

După administrarea perfuziei:

- Pacienții tratați cu Ocrelizumab trebuie supravegheați pentru orice simptom de RAP timp de cel puțin o oră după terminarea perfuziei.
- Medicii trebuie să avertizeze pacienții cu privire la faptul că o RAP poate apărea în interval de 24 ore de la perfuzie.

- **Fingolimodum**

Observație: Intervenție cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul național de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.



**Conditionare:** capsule de 0,25 mg; 0,5 mg

### **Indicație terapeutică**

DCI Fingolimodum este indicat ca unic tratament de modificare a bolii pentru scleroză multiplă recidivantă – remitentă **extrem de activă la urmatoarele grupe de pacienți adulți și pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 10 ani și peste:**

- Pacienți cu boală extrem de activă în ciuda administrării unei scheme complete și adecvate de tratament, cu cel puțin un tratament de modificare a bolii sau
- Pacienți cu scleroză multiplă recidivantă-remitentă severă, cu evoluție rapidă, definită de 2 sau mai multe recidive care implică dizabilitate într-un an și 1 sau mai multe leziuni cu captare de Gadolinium la RMN cranian sau o creștere semnificativă a leziunilor T2, comparativ cu cel mai recent RMN.

### **Doza recomandată**

Doza recomandată de Fingolimodum este de o capsulă 0,5 mg administrată oral o dată pe zi.

La pacienți copii și adolescenți (cu vârsta de 10 ani și peste), doza recomandată este dependentă de greutatea corporală a pacientului:

- Pacienți copii și adolescenți cu greutate corporală  $\leq 40$  kg: o capsulă de 0,25 mg, administrată oral, o dată pe zi.
- Pacienți copii și adolescenți cu greutate corporală  $> 40$  kg: o capsulă de 0,5 mg, administrată oral, o dată pe zi.
- Pacienții copii și adolescenți care încep tratamentul cu administrarea de capsule de 0,25 mg și ulterior ating o greutate corporală stabilă de peste 40 kg trebuie să treacă la utilizarea de capsule de 0,5 mg.

### **Cerințe privind monitorizarea pacienților la inițierea tratamentului:**

Înainte de administrării primei doze

- efectuarea unui EKG inițial înainte de administrarea primei doze de Fingolimod.
- efectuarea unei măsurători a tensiunii arteriale înainte de administrarea primei doze de Fingolimod
- efectuarea unor analize de laborator a funcției hepatice (în decurs de 6 luni) înainte de începerea tratamentului;
- efectuarea unei examinări oftalmologice înainte de începerea tratamentului cu Fingolimod la pacienții cu diabet zaharat sau cu antecedente de uveită.

Înainte de începerea tratamentului trebuie confirmat un rezultat negativ la testul de sarcină.

Într-un interval de maximum 6 ore după administrarea primei doze

- monitorizarea pacientului timp de 6 ore de la administrarea primei doze de Fingolimod pentru semne și simptome ale bradicardiei, inclusiv verificări ale pulsului și tensiunii arteriale la fiecare oră. Se recomandă monitorizarea continuă (în timp real) a EKG-ului;
- efectuarea unui EKG la sfârșitul perioadei de monitorizare de 6 ore.

Într-un interval de 6 până la 8 ore de la administrarea primei doze

- dacă, după intervalul de 6 ore, frecvența cardiacă atinge valoarea minimă de la administrarea primei doze, prelungiți monitorizarea frecvenței cardiace cu minim 2 ore și până când frecvența cardiacă crește din nou.

**Recomandare pentru reinițierea tratamentului cu Fingolimod după întreruperea acestuia:**

Se recomandă aceeași urmărire după administrarea primei doze când tratamentul este întrerupt timp de:

- o zi sau mai mult în timpul primelor 2 săptămâni de tratament;
- peste 7 zile în săptămânile 3 și 4 de tratament;
- peste 2 săptămâni după minimum 1 lună de tratament.

Dacă perioada de întrerupere a tratamentului este mai scurtă decât cele menționate mai sus, tratamentul trebuie continuat cu doza următoare conform schemei de tratament.

Pacienții copii și adolescenți care, crescând, depășesc o greutate corporală stabilă de peste 40 kg și trebuie să crească doza, când se face trecerea de la doza zilnică de 0,25 mg la cea de 0,5 mg, la administrarea primei doze se recomandă repetarea aceleiași urmăririi ca la inițierea tratamentului.

**Recomandare privind monitorizarea peste noapte după administrarea primei doze (sau dacă urmărirea după administrarea primei doze se aplică în timpul reinițierii tratamentului):**

- Prelungirea monitorizării frecvenței cardiace cel puțin peste noapte într-o unitate medicală și până la rezolvarea simptomelor la pacienții care necesită tratament medicamentos în timpul monitorizării, la începutul/reinițierea tratamentului. După a doua doză de Fingolimod, repetați urmărirea ca după administrarea primei doze;
- Prelunghiți monitorizarea frecvenței cardiace cu minim o noapte într-o unitate medicală și până la soluționarea problemelor la pacienții:
  - cu bloc AV de gradul III care apare în orice moment;
  - când, după intervalul de 6 ore, au loc:
    - frecvența cardiacă < 45 bpm, < 55 bpm la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă sau < 60 bpm la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 10 ani și sub 12 ani;
    - nou debut de bloc AV de gradul doi sau mai mare;
    - interval QTc  $\geq$  500 msec.

Monitorizarea funcției hepatice și criteriile pentru întreruperea tratamentului pentru a reduce la minimum riscul afectării hepatice indusă medicamentos:

Monitorizarea hepatică: Trebuie efectuate analize ale funcției hepatice, inclusiv bilirubinemie, înainte de începerea tratamentului și în lunile 1, 3, 6, 9 și 12 în timpul administrării terapiei și, ulterior, periodic, timp de până la 2 luni de la întreruperea administrării fingolimod.

- În absența simptomelor clinice, dacă valorile transaminazelor hepatice sunt:
  - mai mari de 3 ori limita superioară a normalului (LSN), dar sub de 5 ori LSN, fără creșterea bilirubinemiei, trebuie instituită o monitorizare mai frecventă, incluzând bilirubinemie și fosfatază alcalină.
  - de minimum 5 ori LSN sau de minimum 3 ori LSN, în asociere cu orice creștere a bilirubinemiei, trebuie întreruptă administrarea fingolimod. Dacă valorile plasmatice revin la normal, poate fi reluată administrarea fingolimod pe baza unei atente evaluări a raportului beneficiu/risc privind pacientul.
- În prezența simptomelor clinice care sugerează o disfuncție hepatică:
  - valorile enzimelor hepatice și ale bilirubinei trebuie verificate prompt și administrarea fingolimod trebuie oprită, dacă se confirmă o afectare hepatică semnificativă.

## Contraindicații

- Sindrom cunoscut de imunodeficiență.
  - Pacienți cu risc crescut de apariție a infecțiilor oportuniste, inclusiv pacienți imunocompromiși (inclusiv pacienți care, în prezent, administrează terapii imunosupresoare sau cei imunocompromiși de terapii anterioare).
  - Infecții active severe, infecții cronice active (hepatită, tuberculoză).
  - Neoplazii active cunoscute.
  - Insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C).
  - În 6 luni anterioare, infarct miocardic (IM), angină pectorală instabilă, accident vascular cerebral/atac ischemic tranzitoriu (AIT), insuficiență cardiacă decompensată (care necesită tratament în spital) sau insuficiență cardiacă clasa III/IV conform New York Heart Association (NYHA).
  - Aritmii cardiace severe care necesită tratament antiaritmice cu medicamente antiaritmice de clasa Ia sau III.
  - Bloc atrioventricular (AV) de gradul II Mobitz tip II sau bloc AV de gradul III sau sindromul sinusului bolnav, dacă pacienții nu au stimulator cardiac.
  - Pacienți cu interval inițial QTc > 500 msec.
  - Femei gravide și femei cu potențial fertil care nu utilizează contracepție eficientă;
  - Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- **Dimethyl Fumarate**

**Observație:** Intervenție cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDFR; este în prezent inclus în programul național de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

## Indicație terapeutică

Dimethyl Fumarate este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă forma recurent-remisivă.

## Doza recomandată

Doza inițială este de 120 mg de două ori pe zi. După 7 zile, doza trebuie crescută până la doza de întreținere recomandată, de 240 mg de două ori pe zi.

Dacă un pacient omite o doză, nu trebuie administrată o doză dublă. Pacientul poate lua doza omisă numai dacă se lasă un interval de 4 ore între doze. În caz contrar, pacientul trebuie să aștepte până la următoarea doză programată.

Reducerea temporară a dozei la 120 mg de două ori pe zi poate determina scăderea incidenței hiperemiei faciale și a reacțiilor adverse gastrointestinale. În decurs de 1 lună trebuie reluată administrarea dozei de întreținere recomandate, de 240 mg de două ori pe zi.

Dimethyl Fumarate trebuie administrat împreună cu alimente. În cazul acelor pacienți care ar putea prezenta hiperemie facială tranzitorie sau reacții adverse gastrointestinale, administrarea Dimethyl Fumarate împreună cu alimente ar putea îmbunătăți tolerabilitatea.

## Grupe speciale de pacienți

### *Vârstnici*

Studiile clinice efectuate cu Dimethyl Fumarate au avut o expunere limitată la pacienții cu vârsta de 55 de ani și peste și nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste, pentru a stabili dacă răspunsul acestora este diferit față de cel al pacienților mai tineri. Având în vedere modul de acțiune al substanței active, teoretic nu există motive pentru introducerea unor ajustări ale dozei la vârstnici.

### *Insuficiență renală și hepatică*

Utilizarea Dimethyl Fumarate la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică nu a fost studiată. Conform studiilor de farmacologie clinică, nu sunt necesare ajustări ale dozei. Trebuie procedat cu precauție atunci când sunt tratați pacienți cu insuficiență renală severă sau insuficiență hepatică severă.

### **Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții produsului.
- La pacienții tratați cu Dimethyl Fumarate au fost raportate cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) în contextul limfopeniei ușoare (număr de limfocite  $\geq 0,8 \times 10^9$  /l și sub limita inferioară a valorilor normale); anterior, apariția LMP a fost confirmată numai în contextul limfopeniei moderate până la severe.
- Dimethyl Fumarate este contraindicat la pacienții cu LMP suspectată sau confirmată.
- Tratamentul cu Dimethyl Fumarate nu trebuie inițiat la pacienți cu limfopenie severă (număr de limfocite  $< 0,5 \times 10^9$ /l).
- În situația în care numărul de limfocite este sub intervalul normal, înainte de inițierea tratamentului cu Dimethyl Fumarate, trebuie efectuată o evaluare amănunțită a cauzelor posibile.
- Tratamentul cu Dimethyl Fumarate trebuie întrerupt la pacienții cu limfopenie severă (număr de limfocite  $< 0,5 \times 10^9$  /l) care persistă mai mult de 6 luni.
- În situația în care un pacient dezvoltă LMP, tratamentul cu Dimethyl Fumarate, trebuie oprit definitiv.

### • **Cladribină**

Observație: Intervenție cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDFR; este în prezent inclus în programul național de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

### **Indicație terapeutică**

Cladribina este indicată pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă (SM) recurentă foarte activă, definită prin caracteristici clinice sau imagistice.

### **Doza recomandată**

Doza cumulativă recomandată de cladribină este de 3,5 mg/kg greutate corporală pe parcursul a 2 ani, administrată într-un ciclu de tratament a 1,75 mg/kg pe an. Fiecare ciclu de tratament constă din 2 săptămâni de tratament, una la începutul primei luni și una la începutul celei de-a doua luni a anului de tratament respectiv. Fiecare săptămână de tratament constă din 4 sau 5 zile în care pacientului i se administrează 10 mg sau 20 mg (unul sau două comprimate) sub forma unei doze zilnice unice, în funcție de greutatea corporală.

După finalizarea celor 2 cicluri de tratament, nu mai este necesară continuarea tratamentului cu cladribină în anii 3 și 4. Reînceperea tratamentului după anul 4 nu a fost studiată.

Doza de Cladribina se stabilește la începutul fiecărei săptămâni din ciclul de tratament, în funcție de greutatea pacientului.

### Doza de Cladribina per săptămână de tratament, în funcție de greutatea pacientului, în fiecare an de tratament

Interval de valori ale greutății	Doza în mg (număr de comprimate de 10 mg) per săptămâna de tratament			
	Săptămâna 1 de tratament		Săptămâna 2 de tratament	
kg	doza	Ambalaje de utilizat	Doza	Ambalaje de utilizat
40 până la < 50	40 mg (4 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate	40 mg (4 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate
50 până la < 60	50 mg (5 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate+1 cutie cu 1 comprimat	50 mg (5 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate+1 cutie cu 1 comprimat
60 până la < 70	60 mg (6 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate+2cutii cu 1 comprimat	60 mg (6 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate+2cutii cu 1 comprimat
70 până la < 80	70 mg (7 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate+3 cutii cu 1 comprimat	70 mg comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate+3 cutii cu 1 comprimat
80 până la < 90	80 mg (8 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate	80 mg (8 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate
90 până la < 100	90 mg (9 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate+1 cutie cu 1 comprimat	90 mg (9 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate+1 cutie cu 1 comprimat
100 până la < 110	100 mg (10 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate+2 cutii cu 1 comprimat	100 mg (10 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate+2 cutii cu 1 comprimat
110 și peste	100 mg (10 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate+2 cutii cu 1 comprimat	100 mg (10 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate+2 cutii cu 1 comprimat

### Distribuția numărului total de comprimate per săptămână de tratament, în funcție de zile

Număr total de comprimate/săptămâna	Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3	Ziua 4	Ziua 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

Se recomandă ca dozele zilnice de cladribină din fiecare săptămână de tratament să fie luate la interval de 24 ore, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Dacă o doză zilnică constă din două comprimate, ambele comprimate trebuie luate ca o doză unică.

O doză omisă nu trebuie luată împreună cu următoarea doză programată în ziua următoare. În cazul unei doze omise, pacientul trebuie să ia doza omisă în ziua următoare și să prelungească numărul de zile din acea săptămână de tratament. Dacă sunt omise două doze consecutive, se aplică aceeași regulă și numărul de zile din săptămâna de tratament se prelungește cu două zile.

Criteriaii pentru inițierea și continuarea tratamentului

Numărul de limfocite trebuie să fie:

- în limite normale înaintea inițierii tratamentului cu cladribină în anul 1,
- cel puțin 800 celule/mm<sup>3</sup> înaintea inițierii tratamentului cu cladribină în anul 2.

Dacă este necesar, ciclul de tratament din anul 2 poate fi amânat timp de până la 6 luni pentru a permite recuperarea limfocitelor. Dacă această recuperare durează mai mult de 6 luni, pacientului nu trebuie să i se mai administreze cladribină. Distribuția dozei totale pe o perioadă de 2 ani de tratament trebuie realizată conform RCP produs.

## Grupe speciale de pacienți

### *Insuficiență renală*

Nu s-au efectuat studii dedicate la pacienți cu insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 60-89 ml/min) nu este considerată necesară ajustarea dozei.

Siguranța și eficacitatea la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă nu au fost stabilite. Prin urmare, cladribina este contraindicată la acești pacienți.

### *Insuficiență hepatică*

Nu s-au efectuat studii la pacienți cu insuficiență hepatică.

Cu toate că importanța funcției hepatice pentru eliminarea cladribinei este considerată neglijabilă (vezi pct. 5.2), în absența datelor, utilizarea cladribinei nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (scorul Child-Pugh > 6).

### *Vârstnici*

Studiile clinice cu cladribină administrată oral în SM nu au inclus pacienți cu vârsta peste 65 ani; de aceea, nu se cunoaște dacă aceștia răspund diferit față de pacienții mai tineri. Se recomandă prudență dacă cladribina se utilizează la pacienți vârstnici, luându-se în considerare frecvența potențial mai mare a funcției hepatice sau renale reduse, bolile concomitente și alte tratamente medicamentoase.

## Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții produsului
- Infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV)
- Infecție cronică activă (tuberculoză sau hepatită)
- Inițierea tratamentului cu cladribină la pacienții cu imunitate deprimată, incluzând pacienții cărora li se administrează în prezent tratament imunosupresor sau mielosupresor
- Tumoare malignă activă
- Insuficiență renală moderată sau severă (clearance-ul creatininei < 60 ml/min)
- Sarcină și alăptare (sarcina trebuie exclusă înainte de inițierea tratamentului în anii 1 și 2 și cel puțin 6 luni după ultima doză).

## • Siponimod

### Indicație terapeutică

Siponimod este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu scleroză multiplă secundar progresivă (SPMS) - cu o progresie constatată pe o durată de minimum 6 luni demonstrată printr-o creștere a scorului EDSS de minimum 0,5 puncte în afara recurențelor-, cu boală activă evidențiată prin recidive sau caracteristici imagistice ale activității inflamatorii.

### Doze și mod de administrare

Înainte de începerea tratamentului, pacienții trebuie să efectueze un test de genotipare pentru CYP2C9 pentru a li se stabili statusul de metabolizator CYP2C9 și implicit doza de siponimod necesară pentru tratamentul de întreținere. Siponimod nu trebuie utilizat la pacienții cu genotip CYP2C9\*3\*3 (homoziți pentru genotipul CYP2C9\*3).

Siponimod se administrează oral, o dată pe zi, atât în perioada de inițiere, cât și în perioada de întreținere.

### Inițierea tratamentului

Tratamentul trebuie inițiat cu un pachet/kit de titrare pentru 5 zile.

Tratamentul se inițiază cu doza de 0,25 mg siponimod o dată pe zi în zilele 1 și 2, urmat de doza de 0,5 mg siponimod în ziua 3, apoi 0,75 mg siponimod în ziua 4 și 1,25 mg siponimod în ziua 5. Dozele se administrează oral, o dată pe zi, dimineata, cu sau fără alimente

Siponimod nu trebuie utilizat la pacienții cu genotip CYP2C9\*3\*3.

### Schema de inițiere a tratamentului cu siponimod

Pachet/kit de titrare Ziua	Doză siponimod	Număr de comprimate de 0,25 mg
Ziua 1	0,25 mg	1 comprimat
Ziua 2	0,25 mg	1 comprimat
Ziua 3	0,5 mg	2 comprimate
Ziua 4	0,75 mg	3 comprimate
Ziua 5	1,25 mg	5 comprimate

### Tratamentul de întreținere

Doza de întreținere se administrează începând cu ziua a 6 a de tratament.

Doza de siponimod recomandată pentru tratamentul de întreținere este de 1 mg pe zi la pacienții cu genotip CYP2C9\*2\*3 sau \*1\*3.

Doza de siponimod recomandată pentru tratamentul de întreținere este de 2 mg pe zi la pacienții cu toate celelalte genotipuri CYP2C9 (CYP2C9\*1\*1, CYP2C9\*1\*2, CYP2C9\*2\*2).

### Doză(e) omisă(e)

Doză omisă în timpul perioadei de inițiere a tratamentului

În primele 6 zile de tratament, dacă este omisă o doză de titrare într-o zi, tratamentul trebuie reînceput cu un nou pachet/kit de titrare.

Doză(e) omisă(e) după ziua 6

Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie administrată în următoarea zi, fără a dubla doza.

Dacă tratamentul de întreținere este întrerupt timp de 4 sau mai multe doze zilnice consecutive, siponimod trebuie reînceput cu un nou pachet/kit de titrare.

### Grupe speciale de pacienți

Siponimod nu a fost studiat la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă.

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Siponimod nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh).

**Înainte de începerea tratamentului cu siponimod trebuie evaluate/efectuate** hemoleucograma completă, funcția hepatică, consult dermatologic, consult oftalmologic (în cazul pacienților cu antecedente de diabet zaharat, uveită sau boală retiniană), electrocardiogramă (pacienți cu bradicardie sinusală, antecedente de bloc AV de gradul I sau II [tip I Mobitz], antecedente de infarct miocardic sau antecedente de insuficiență cardiacă NYHA clasa I și II).

Pacienții fără antecedente de varicelă confirmate de medic sau fără documentație care să ateste o schemă completă de vaccinare împotriva VZV trebuie testați pentru depistarea anticorpilor pentru VZV înainte de începerea administrării siponimod.

Se recomandă o schemă completă de vaccinare cu vaccin anti-varicela la pacienții fără anticorpi înainte de începerea tratamentului cu siponimod, după care începerea tratamentului trebuie amânată timp de 1 lună pentru a se permite obținerea unui efect complet al vaccinării.

Începerea tratamentului trebuie amânată la pacienții cu infecții active severe până la rezolvarea acestora.

Se efectuează o evaluare oftalmologică înainte de inițierea terapiei și de evaluările de monitorizare în timpul administrării terapiei la pacienții cu antecedente de diabet zaharat, uveită sau boală retiniană existentă/coexistentă. Se recomandă efectuarea unei evaluări oftalmologice la 3-4 luni de la începerea tratamentului cu siponimod. Se instruieste pacientul să raporteze tulburările de vedere în orice moment în timpul administrării terapiei cu siponimod. Nu se va începe administrarea tratamentului cu siponimod la pacienții cu edem macular înainte de rezolvarea acestuia.

Înainte de inițierea tratamentului cu siponimod, se vor efectua analize ale funcției hepatice. Dacă, în timpul tratamentului cu siponimod, pacienții dezvoltă simptome care sugerează o disfuncție hepatică, se va solicita o evaluare a enzimelor hepatice. Se va întrerupe tratamentul dacă se confirmă o afectare hepatică semnificativă.

Se vor efectua examinări cutanate înainte de inițierea tratamentului și, ulterior, la intervale de 6 până la 12 luni.

**Monitorizarea pe o perioadă de 6 ore de la administrarea primei doze de siponimod**, ca măsură de precauție pentru depistarea de semne și simptome ale bradicardiei, se efectuează la pacienții cu următoarele afecțiuni cardiace:

- bradicardia sinusală (frecvență cardiacă < 55 bpm),
- antecedente de bloc AV de gradul I sau II [tip I Mobitz],
- antecedente de infarct miocardic sau
- antecedente de insuficiență cardiacă (pacienți cu NYHA clasele I și II).

La acești pacienți, se recomandă efectuarea unei electrocardiografe (EKG) înainte de administrarea dozei și la sfârșitul perioadei de observație. Dacă apar bradiaritmie post-dozare sau simptome asociate conducerii cardiace sau dacă examenul EKG la 6 ore post-doză arată un nou debut de bloc AV de gradul II sau mai mare  $QTc \geq 500$  msec, trebuie început un tratament adecvat și monitorizarea trebuie continuată până la rezolvarea simptomelor/ameliorarea rezultatelor. Dacă este necesar tratament farmacologic, trebuie continuată monitorizarea peste noapte și trebuie repetată monitorizarea la 6 ore după a doua doză.

**Pe durata tratamentului cu siponimod trebuie monitorizate:** hemoleucograma, funcția hepatică, tensiunea arterială. Se recomandă evaluare regulată dermatologică, oftalmologică (pacienți selectați), cardiologică (pacienți selectați). Se vor monitoriza atent toți pacienții pentru identificarea semnelor și simptomelor infecțiilor, inclusiv reactivarea varicelei zoster, reactivarea altor infecții virale, leucoencefalopatia multifocală progresivă (PML) și alte infecții oportuniste rare. Un număr absolut de limfocite <  $0,2 \times 10^9/l$  trebuie să determine scăderea dozei la 1 mg. Un număr absolut de limfocite confirmat <  $0,2 \times 10^9/l$  la un pacient caruia i s-a administrat deja siponimod 1 mg trebuie să determine întreruperea terapiei cu siponimod până când nivelul atinge valoarea de  $0,6 \times 10^9/l$ , moment când poate fi avută în vedere reînceperea administrării siponimod.

**Administrarea concomitentă cu terapii antineoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare:** Terapiile antineoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare (inclusiv corticosteroizi) concomitente tratamentului cu siponimod trebuie administrate cu precauție din cauza riscului apariției unor efecte aditive asupra sistemului imunitar pe durata unei astfel de terapii. Din cauza caracteristicilor și duratei efectelor imunosupresoare ale alemtuzumab, nu se recomandă inițierea tratamentului cu siponimod după alemtuzumab dacă beneficiile tratamentului nu depășesc în mod clar riscurile pentru pacientul în cauză. Terapia cu siponimod se poate începe fără pauză după tratamentul cu interferon beta sau glatiramer acetat, dacă parametrii biologici sunt în limite normale.

#### **Contraindicații:**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau alune, soia sau la oricare dintre excipienți
- Sindrom imunodeficiar.
- Antecedente de leucoencefalopatie multifocală progresivă sau meningită criptococică.
- Neoplazii active.



- Insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh).
- Pacienți care, în ultimele 6 luni au prezentat infarct miocardic (IM), angină pectorală instabilă, accident vascular cerebral/accident vascular ischemic tranzitoriu (AIT), insuficiență cardiacă decompensată (care necesită tratament în spital) sau insuficiență cardiacă New York Heart Association (NYHA) clasa III/IV.
- Pacienți cu antecedente de bloc atrioventricular (AV) bloc AV de gradul II de tip II Mobitz, bloc AV de gradul III, bloc cardiac sino-atrial sau sindromul sinusului bolnav, dacă aceștia nu au stimulator cardiac.
- Pacienți homozigoți pentru genotipul CYP2C9\*3 (CYP2C9\*3\*3).
- În timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive eficiente.

### **Tratament prealabil cu imunosupresoare sau imunomodulatoare:**

Când se face trecerea de la un alt tratament de modificare a bolii, timpul de înjumătățire plasmatică și modul de acțiune ale celui alt tratament trebuie avute în vedere pentru a se evita apariția unei reacții imunologice suplimentare în timp ce se reduce la minimum riscul reactivării bolii. Se recomandă efectuarea unei hemoleucograme înainte de inițierea tratamentului cu siponimod pentru a se asigura că s-a remis orice reacție imunologică a tratamentului anterior (adică citopenie). Din cauza caracteristicilor și duratei efectelor imunosupresoare ale alemtuzumab descrise în informațiile privind medicamentul, nu se recomandă inițierea tratamentului cu siponimod după alemtuzumab. În general, administrarea siponimod poate fi începută imediat după întreruperea administrării beta interferonului sau glatiramer acetatului.

### **Oprirea tratamentului**

Rar a fost raportată exacerbarea severă a bolii, inclusiv recidiva bolii, după întreruperea unui alt modulator al receptorilor S1P. Trebuie avută în vedere posibilitatea exacerbării severe a bolii după oprirea administrării siponimod. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne relevante ale unei posibile exacerbări sau revenirea activității intense a bolii la întreruperea definitivă a siponimod și trebuie instituit tratament adecvat după cum este necesar. După oprirea terapiei cu siponimod, acesta rămâne în sânge timp de până la 10 zile. Începerea altor tratamente în acest interval va duce la expunerea concomitentă la siponimod. La vasta majoritate (90%) a pacienților cu SPMS, numărul de limfocite revine la normal în interval de 10 zile de la întreruperea tratamentului. Cu toate acestea, efectele farmacodinamice reziduale, cum sunt scăderea numărului de limfocite, pot persista timp de până la 3-4 săptămâni de la administrarea ultimei doze. Utilizarea imunosupresoarelor în această perioadă poate duce la un efect suplimentar asupra sistemului imunitar și, prin urmare, trebuie procedat cu precauție timp de 3 până la 4 săptămâni de la administrarea ultimei doze.

### **Vaccinarea:**

Utilizarea vaccinurilor vii atenuate poate duce la un risc de infecții și, ca urmare, trebuie evitată în timpul tratamentului cu siponimod și timp de până la 4 săptămâni de la tratament. În timpul tratamentului cu siponimod și timp de 4 săptămâni după tratament, vaccinările pot fi mai puțin eficiente.”

**Alemtuzumab - criteriile de selecție, pregătire, administrare și monitorizare a tratamentului**

Înainte de inițierea tratamentului cu alemtuzumab		Calendar		
		Inițial	Cu 6 săptămâni înainte	Cu 2 săptămâni înainte
Teste de screening recomandate:	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacienții trebuie evaluați atât pentru infecția tuberculoasă activă, cât și pentru infecția inactivă (latentă), conform ghidurilor locale.</li> <li>Trebuie avută în vedere efectuarea unor teste de screening pentru pacienții cu risc ridicat de infecție cu virusul hepatitei B (VHB) și/sau cu virusul hepatitei C (VHC). Este necesar să se procedeze cu precauție în cazul în care se prescrie alemtuzumab la pacienți identificați ca fiind purtători de VHB și/sau VHC.</li> <li>Testul de screening pentru Virusul Papiloma uman (Human Papiloma Virus - HPV) este recomandat atât înainte de tratament, cât și anual după încheierea tratamentului.</li> </ul>	X		
Hemoleucograma completă cu formula leucocitară		X		
Valorile creatininei serice		X		
Teste ale funcției tiroidiene, precum concentrația hormonului de stimulare tiroidiană (TSH)		X		
Examenul sumar de urină, inclusiv examenul microscopic al sedimentului urinar		X		
Vaccinări:	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se recomandă ca pacienții să fi încheiat imunizarea conform cerințelor locale.</li> <li>Trebuie avută în vedere vaccinarea împotriva virusului varicelo-zosterian a pacienților cu rezultate negative la testarea anticorpilor antivirali înainte de inițierea unui ciclu de tratament cu alemtuzumab</li> </ul>		X	
Regimul alimentar:	Se recomandă ca pacienții să evite consumul de carne crudă sau insuficient preparată termic, de brânzeturi moi și produse lactate nepasteurizate timp de două săptămâni înainte			X

Înainte de administrarea tratamentului cu Alemtuzumab		Calendar				
		Ziua 1 tratament	Ziua 2 tratament	Ziua 3 tratament	La 30 zile post tratament	La 120 zile post tratament
Tratamentul prealabil pentru reacții asociate cu administrarea perfuziei	Cu puțin timp înainte de administrarea Alemtuzumab, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu corticosteroizi în fiecare dintre primele 3 zile ale oricărui ciclu de tratament (1000 mg de metilprednisolon sau tratament echivalent).	X	X	X		
	De asemenea, poate fi avută în vedere tratamentul prealabil cu antihistaminice și/sau antipiretice.	X	X	X		
Profilaxia cu un medicament antiherpetic administrat oral	Se va administra aciclovir 200 mg (sau echivalent) de două ori pe zi, începând din prima zi de tratament și ulterior, timp de cel puțin 1 lună după încheierea tratamentului cu Alemtuzumab.	X	X	X	X	
Sarcină și contracepție	Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri eficiente de contracepție în cursul unui ciclu de tratament cu Alemtuzumab și ulterior, timp de până la 4 luni după încheierea ciclului de tratament.	X				

	Trebuie efectuat un test de sarcină. Dacă pacienta este gravidă, se va administra Alemtuzumab numai dacă beneficiul potențial justifică riscul posibil pentru făt.	X				
Regimul alimentar	Se recomandă ca pacienții să evite consumul de carne crudă sau insuficient preparată termic, de brânzeturi moi și produse lactate nepasteurizate în cursul tratamentului și timp de cel puțin o lună după încheierea tratamentului.	X				

Activități de monitorizare între cele 2 cicluri de monitorizare și post tratament timp de 48 de luni după administrarea ultimei doze de Alemtuzumab		
	Lunar	Trimestrial
Hemoleucograma completă cu formula leucocitară și creatinina serică:	x	
Examenul sumar de urină, inclusiv examenul microscopic al sedimentului urinar:	x	
Teste ale funcției tiroidiene:		x

**13. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 25 cod (R03DX05-UCS):  
URTICARIE CRONICĂ SPONTANĂ - TERAPIE BIOLOGICĂ se modifică și se  
înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 25 cod (R03DX05-UCS): URTICARIE  
CRONICĂ SPONTANĂ - TERAPIE BIOLOGICĂ**

**I. Urticarie cronică spontană – generalități**

Urticaria cronică spontană este definită ca fiind o afecțiune cutaneo-mucoasă caracterizată prin apariția spontană a papulelor/plăcilor eritemato-edematoase sau/și a angioedemului, zilnic sau aproape zilnic timp de cel puțin 6 săptămâni, din cauze cunoscute sau necunoscute. Prevalența bolii se estimează la 0,5-1% din populația generală.

Clasificare

Urticaria cronică spontană poate fi clasificată în funcție de mecanismul de producere în urticarie cronică spontană cu mecanism alergic, sau cu mecanism autoimun de tip I (autoalergic) sau IIb.

**II. Diagnostic**

- a. Examenul clinic evidențiază apariția spontană a unor papule urticariene, eritemato-edematoase care prezintă un caracter fugace și migrator având o persistență de până la 24 de ore. Acestea apar zilnic sau aproape zilnic și persistă cel puțin 6 săptămâni. Papulele sunt însoțite de prurit. Un rol foarte important îl constituie o anamneză amănunțită.
- b. Evaluarea severității bolii și a eficacității terapeutice se face utilizând scoruri specifice. Cel mai utilizat scor este UAS7 (Anexa 1). UAS sau Scorul de Activitate Urticariană (Urticaria Activity Score) este un chestionar care se completează zilnic dimineața și seara timp de șapte zile. La finalul celor 7 zile se face media aritmetică și se obține o evaluare a severității bolii scorul variind între 0-42 (Anexa 1). Alte scoruri mai puțin utilizate în practica zilnică (mai mult în cercetare) sunt AAS (Angioedema Activity Score), UCT (Urticaria Control Test) sau AECT (Angioedema Control Test).
- c. Calitatea vieții pacientului cu Urticarie cronică spontană se evaluează pe baza scorului DLQI la adulți respectiv cDLQI pentru copii și adolescenți (Anexa 2). În scopuri științifice se mai utilizează și alte chestionare cum ar fi CU-Q2oL sau AEQoL.
- d. Pentru inițierea și monitorizarea terapeutică în cazul folosirii terapiei biologice sunt necesare investigații pentru eventuale reacții adverse sau complicații conform Fișei de evaluare și monitorizare a pacientului cu urticarie cronică spontană aflat în tratament cu agent biologic (Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, ASAT, ALAT, CRP, IgE seric total și anticorpii IgG anti-TPO (ATPO). La inițierea terapiei biologice pacientul va prezenta adeverință de la medicul de familie cu bolile cronice pentru care acesta este în evidență. Pe baza rezultatelor obținute la aceste evaluări, a simptomelor sau a comorbidităților cunoscute, pot fi solicitate teste de diagnostic suplimentare după cum este indicat.

**III. Tratament**

Urticaria cronică spontană este o afecțiune care afectează semnificativ calitatea vieții pacientului. În conformitate cu ghidurile terapeutice se recomandă intervenția cât mai rapidă cu tratament adecvat. În prezent pacienții pot utiliza terapii sistemice convenționale și/sau terapii biologice.

**Tratamentul convențional sistemic**

Tratamentul convențional sistemic constă în administrarea de antihistaminice H1 nesedative de generația a doua. Conform ghidurilor actuale acest tratament se recomandă a fi evaluat după 2-4 săptămâni. Se începe cu doza uzuală dar dacă se constată că nu se obține un răspuns satisfăcător se poate crește până la de 4 ori doza.

### **Tratamentul biologic**

Omalizumab - este un anticorp monoclonal umanizat produs prin tehnologie de recombinare a ADN-ului pe o linie de celule mamifere din ovar de hamster chinezesc.

Omalizumab este indicat ca tratament adjuvant al urticariei cronice spontane la pacienți adulți și adolescenți (12-17 ani) cu răspuns neadecvat la tratamentul cu antihistaminice H1 nesedative de generația a doua, administrat până la 4 ori doza recomandată, timp de 2-4 săptămâni.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, ce face obiectul unui contract cost volum, se codifică la prescriere prin codul 606 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.)

Doza recomandată este de 300 mg cu administrare subcutanată la intervale de 4 săptămâni timp de 6 luni de zile, cand se evaluează răspunsul la tratament. Se considera pacienti respondenti cei la care după 6 luni de tratament s-a obtinut un scor UAS7<16 dar nu a ajuns la valoarea 0 si o scadere a scorului DLQI cu cel puțin 5 puncte față de momentul inițial. La acesti pacienti, medicul poate decide continuarea terapiei, cu evaluare periodica la 6 luni.-Evaluarea va fi atat pentru eficacitate cât și pentru siguranță.

Întreruperea tratamentului cu Omalizumab se poate lua în considerare atât la pacienții non-respondenți (UAS7 ≥16) după primele 6 luni de tratament cât și la cei complet respondenți (UAS7 = 0 susținut pe o perioadă de timp de ≥ 8 săptămâni).

Omalizumab se administrează injectabil subcutanat recomandat în două locuri de injectare, la nivelul coapsei sau abdomenului, cu evitarea zonei circulare cu o rază de 5 cm situată periombilical. Dacă injecția este administrată de o altă persoană, poate fi și în regiunea superioara a brațului.

Administrarea medicamentului se face sub supraveghere medicală minim 30 minute pentru primele 3 doze. Ulterior, dacă medicul stabilește că acest lucru este adecvat, pacienții fără antecedente cunoscute de anafilaxie își pot autoadministra omalizumab sau medicamentul le poate fi administrat de către un aparținător. Pacientul sau aparținătorul trebuie să fie instruit anterior cu privire la tehnica corectă de injectare și la recunoașterea primelor semne și simptome ale reacțiilor adverse.

În situațiile în care se impune întreruperea temporară a terapiei biologice tratamentul poate fi reluat după avizul de specialitate de către medicul alergolog sau dermatolog cu respectarea protocolului.

După întreruperea tratamentului (UAS7 ≥16 sau UAS7 = 0 susținut pe o perioadă de timp de ≥ 8 săptămâni), după minimum 6 luni de tratament, în situația reaparției leziunilor urticariene, se vor lua în considerare toate criteriile de re-inițiere a tratamentului biologic cu omalizumab (pacienți adulți pct.4, adolescenți 12-17 ani pct.5).

### **IV. Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții adulți**

Criterii de eligibilitate ale pacienților adulți pentru tratamentul cu agenți biologici:

- Diagnostic de Urticarie cronică spontană și
- Scorul UAS7≥16 și minim 2 episoade de angioedem sau UAS7≥28 și
- DLQI≥ 10 și
- Pacient eligibil pentru terapia biologică și
- Eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează: îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:

- răspuns neadecvat la tratamentul cu antihistaminice H1 nesedative de generația a doua, administrat până la 4 ori doza recomandată, timp de 2 - 4 săptămâni  
sau
- a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice  
sau
- pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite

## V. Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții adolescenți (12-17 ani)

Criterii de eligibilitate ale pacienților adolescenți (12-17 ani) pentru tratamentul cu agenți biologici:

- Diagnostic de Urticarie cronică spontană  
și
- Scorul UAS7 $\geq$ 16 și minim 2 episoade de angioedem sau UAS7 $\geq$ 28  
și
- cDLQI $\geq$  10  
și
- Pacient eligibil pentru terapia biologică  
și
- Eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează: îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:
  - răspuns neadecvat la tratamentul cu antihistaminice H1 nesedative de generația a doua, administrat până la 4 ori doza recomandată, timp de 2 - 4 săptămâni  
sau
  - a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice  
sau
  - pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite

### **Consimțământul pacientului**

Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile și beneficiile terapiei. Informații scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziție timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declarația de consimțământ la inițierea terapiei biologice (Anexa 4). În cazul unui pacient cu vârsta între 12 - 17 ani, declarația de consimțământ va fi semnată, conform legislației în vigoare, de către părinți sau tutori legali (Anexa 5).

### **VI. Criterii de excludere:**

Toți pacienții trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic și investigațiile cerute înainte de inițierea terapiei biologice.

#### **Contraindicații absolute**

1. Hipersensibilitate la omalizumab sau la unul din excipienți.
2. Copii cu vârsta sub 12 ani

#### **Se recomandă consult de specialitate, după caz, pentru:**

1. Afecțiuni hepatice sau renale
2. Boli autoimune asociate
3. Sarcina și alăptarea

## **VII. Evaluarea tratamentului**

Evaluarea tratamentului este realizată pentru siguranța pacientului și pentru demonstrarea eficacității terapeutice. Eficacitatea clinică se definește prin obținerea unui răspuns la tratament față de momentul inițial, obiectivat prin scorurile specifice. În acest sens se consideră ca și criteriu minim de eficiență obținerea la 6 luni de la inițierea terapiei a unui scor de UAS7<16 și a unui scor DLQI scăzut cu cel puțin 5 unități față de scorul inițial. Obiectivul terapeutic urmărit (ținta terapeutică) este obținerea controlului total al bolii cu atingerea unui scor absolut UAS7=0 și DLQI de 0-2. Reacțiile adverse se monitorizează pe toata perioada administrării și se raportează conform protocoalelor de farmacovigilență în vigoare.

### **Oprirea tratamentului cu Omalizumab**

În cazul hipersensibilității demonstrate la medicament sau a apariției unei reacții adverse severe din cauza tratamentului.

## **VII. Prescriptori**

Omalizumab poate fi prescris pentru tratamentul urticariei cronice spontane de către medicii din specialitățile: alergologie și imunologie clinică, dermatologie-venerologie. Pe baza scrisorii medicale medicul de familie poate prescrie terapia în perioadele dintre evaluări dar nu poate face evaluarea sau prescripția din momentul evaluării.”

**Anexa Nr. 1****Scorul UAS7**

Scorul UAS7 (Urticaria Activity Score/Scorul de Activitate a Urticariei) este un test validat, compozit pentru papule și prurit, ISS7 și HSS7, având scor săptămânal.

Scopul acestui chestionar este de a evalua severitatea simptomelor urticariei.

<b>Scor</b>	<b>Papule</b>	<b>Prurit</b>
0	Absente	Absente
1	Ușor (<20 papule / 24 ore)	Ușor (prezent, dar nu deranjant sau supărător)
2	Moderat (20-50 papule / 24 ore)	Moderat (deranjant, dar nu interferează cu activitatea zilnică normală sau cu somnul)
3	Intens (>50 papule / 24 ore sau zone extinse de papule confluențe)	Intens (prurit sever, care este suficient de supărător pentru a interfera cu activitatea zilnică normală sau cu somnul)

**Interpretare**

Acest instrument încadrează urticaria cronică spontană din punct de vedere al simptomelor după cum urmează:

- UAS7 = 28–42, UCS severă, prurit intens și >50 papule în 24 de ore sau arii mari, confluențe de papule
- UAS7 = 16–27, UCS moderată, prurit supărător și până la 50 de papule în 24 de ore
- UAS7 = 7–15, UCS ușoară, prurit ușor și până în 20 de papule în 24 de ore
- UAS7 = 1–6, UCS bine controlată, prurit ușor și fără papule sau mai puține de 20 în 24 de ore
- UAS7 = 0, UCS controlată, fără papule și prurit mai mult de 7 zile

**UAS7 ≥ 16 și angioedem sau UAS7 ≥ 28 reprezintă CSU forma severă.**



**Anexa Nr. 2****SCORUL DLQI pentru adulți și SCORUL CDLQI pentru copii****Scorul DLQI**

Scorul DLQI - Dermatological Life Quality Index a fost elaborat de Prof. A. Finlay din Marea Britanie. Scorul DLQI poate fi utilizat pentru orice afecțiune cutanată.

Pacientul răspunde la cele 10 întrebări referindu-se la experiența sa din ultima săptămână. Textul chestionarului este următorul:

**Scorul DLQI pentru adulți**

Unitatea sanitară:

Data:

Nume pacient:

Diagnostic:

Semnatura pacient:

Nume si parafa medic:

Adresa:

Scor:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viața ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifați câte o căsuță pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ați simțit **senzații de mâncărime, înțepături, dureri sau rană** la nivelul pielii?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ați fost de **jenat sau conștient** de boală datorită pielii dvs.?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dvs. de piele cu mersul la **cumpărături** sau cu **îngrijirea casei și a grădinii**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

4. În ultima săptămână, cât de mult a influențat problema dvs de piele **alegerea hainelor** cu care v-ați îmbrăcat?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

5. În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dvs. de piele **activitățile sociale** sau cele de **relaxare**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dvs. să practicați un **sport**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

7. În ultima săptămână v-a împiedicat pielea dvs. la **serviciu** sau **studiu**?

Da/Nu-Nerelevant

Dacă "**nu**" în ultima săptămână cât de mult a fost pielea dvs. o problemă pentru serviciu sau studii?

Mult/Puțin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăți cu **partenerul sau oricare din prietenii apropiați** sau **rude**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. **dificultăți sexuale**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă **tratamentul pentru afecțiunea dvs.**, de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

©AY Finlay. GK Khan, aprilie 1992.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
- 1 pentru "puțin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obține un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

- 0 - 1 = fără efect asupra calității vieții pacientului
- 2 - 5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului
- 6 - 10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului
- 11 - 20 = efect important asupra calității vieții pacientului
- 21 - 30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

### Scorul DLQI pentru copii (cDLQI)

Unitatea sanitară:

Data:

Nume:

Nume parinti:

Adresa:

Scor:

Vârsta:

Nume si parafa medic

Diagnostic:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viața **ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ** problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifați câte o căsuță pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ai avut la nivelul pielii senzația de **mâncărime, rană, durere** sau ai simțit **nevoia de a te scărpină**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ai fost de **jenat sau conștient de boală, indispus sau trist** datorită pielii tale?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat pielea **relațiile cu prietenii**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

4. În ultima săptămână, cât de mult te-ai schimbat sau ai purtat **haine sau încălțăminte diferită sau specială** din cauza pielii?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

5. În ultima săptămână, cât de mult a influențat pielea ta **ieșitul afară, jocurile sau activitățile preferate**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

6. În ultima săptămână, cât de mult ai evitat **înotul sau alte sporturi** din cauza problemei tale de piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

7. Ultima săptămână a fost de **școală**? Dacă da: Cât de mult ți-a influențat pielea **lucrul la școală**?  
Oprirea școlii/Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

Ultima săptămână a fost **vacanță**? Dacă da: Cât de mult a influențat problema ta de piele **plăcerea vacanței**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult ai avut probleme cu alții din cauza pielii tale pentru că **ți-au pus porecle, te-au tachinat, te-au persecutat, ți-au pus întrebări sau te-au evitat**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

9. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat problema ta de piele **somnul**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

10. În ultima săptămână, cât de mult te-a deranjat **tratamentul** pentru piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

©M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, mai 1993, Nu poate fi copiat fără permisiunea autorilor.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
- 1 pentru "puțin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obține un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

- 0 - 1 = fără efect asupra calității vieții pacientului
- 2 - 5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului
- 6 - 10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului
- 11 - 20 = efect important asupra calității vieții pacientului
- 21 - 30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

**Anexa Nr. 3****Fișa inițială de evaluare și monitorizare a pacientului adult și adolescent (12 -17 ani) cu Urticarie cronică spontană aflat în tratament cu agent biologic**

## DATE GENERALE

**Pacient:**

Nume .....

Prenume .....

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

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

Adresă corespondență/telefon: .....

Pacientul a semnat declarația de consimțământ DA  NU Anexați un exemplar DA  NU 

Nume medic de familie + adresă corespondență: .....

**Medic curant alergolog/dermatolog:**

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

Unitatea sanitară .....

Adresa de corespondență .....

Telefon: ..... Fax ..... E-mail .....

Parafa: ..... Semnătura: .....

**I. DIAGNOSTIC ȘI ISTORIC UCS (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)**

Diagnostic cert de UCS: anul \_ \_ \_ \_ luna \_ \_

Data debutului: anul \_ \_ \_ \_ luna \_ \_

**II. TERAPII CLASICE SISTEMICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei (în cazul modificării dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doză)**

Medicament	Doză	Data începerii	Data opririi	Observații (motivul întreruperii, reacții adverse), ineficiență etc.)

În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizați detalii privitor la altă terapie actuală.

**III. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:**

Medicament	Doza actuală	Din data de:	Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză - DA/NU
1.			
2.			

**IV. EVALUARE CLINICĂ:**

Data: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Greutate (kg): \_\_\_\_ Talie (cm): \_\_\_\_

	La inițierea terapiei	Actual
<b>Scor UAS7*</b>		
<b>Scor DLQI*</b>		

\* se vor anexa formularele semnate de pacient SI SEMNATE SI PARAFATE DE MEDICUL ALERGOLOG/DERMATOLOG CURANT

**V. EVALUARE PARACLINICĂ:**

se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile în original sau copie autentificată prin semnătura și parafa medicului curant alergolog/dermatolog.

Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
VSH (la o oră)			
Hemogramă:			
Hb			
Hematocrit			
Număr hematii			
Număr leucocite			
Număr neutrofile			
Număr bazofile			
Număr eozinofile			
Număr monocite			
Număr limfocite			
Număr trombocite			
Altele modificate			
Creatinină			
Uree			
TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
IgE seric total			
Proteina C reactivă (CRP)			
ATPO			
Alte date de laborator semnificative			

**VI. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUȘ:**

INIȚIERE  CONTINUARE

Agent biologic (DC) ..... (DCI) .....

	interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită inițială	0		
2	Vizita de evaluare a eficacității clinice la fiecare 6 luni			

**VII. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:**Excelenta Bună Necorespunzătoare **VIII. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:**

.....  
.....

**NOTĂ:**

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. Completarea fișei se face la inițierea terapiei, la șase luni de la inițierea terapiei biologice, la monitorizarea postterapie sau ori de câte ori medical curant consideră necesar.

Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

**Anexa Nr. 4****Declarație de consimțământ pacient adult****DECLARAȚIE DE CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT**

Subsemnatul/Subsemnata ..... menționez că mi-a fost explicat pe înțelesul meu diagnosticul, planul de tratament și mi s-au comunicat informații cu privire la gravitatea bolilor, precum și posibilele reacții adverse sau implicații pe termen lung asupra stării de sănătate ale terapiilor administrate, inclusiv într-o eventuala sarcina și **îmi asum și însușesc tratamentele propuse și voi respecta indicațiile date.**

Am luat la cunoștință că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidențialitatea deplină asupra datelor mele personale și medicale, eventuala prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim. Colectarea datelor solicitate va contribui atât la îmbunătățirea îngrijirii mele medicale, cât și la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienților.

(pentru paciente)

Declar pe proprie răspundere că la momentul inițierii terapiei nu sunt însărcinată și nu alăptez și mă oblig ca în cazul în care rămân însărcinată să anunț medicul curant alergolog/dermato-venerolog.

Am înțeles informațiile prezentate și declar în deplină cunoștință de cauză că mi le însușesc în totalitate, așa cum mi-au fost explicate de domnul/doamna dr. ....

Pacient: (completați cu MAJUSCULE)

NUME .....

PRENUME .....

Medic: (completați cu majuscule)

NUME.....

PRENUME.....

Semnătura pacient:

Semnătura și parafa medic:

Data: \_ / \_ / \_ \_ \_ \_

**Anexa Nr. 5****Declarație de consimțământ pentru pacientul pediatric****CONSIMȚĂMÂNT PACIENT****Copilul** .....**CNP copil:** □□□□□□□□□□□□□□□□**Subsemnații** .....**CNP:** □□□□□□□□□□□□□□□□**CNP:** □□□□□□□□□□□□□□□□

(se completează CNP-urile părinților sau aparținătorilor)

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

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

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

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

Am luat la cunoștință că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidențialitatea deplină asupra datelor personale și medicale, eventuala prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim. Colectarea datelor solicitate va contribui atât la îmbunătățirea îngrijirii medicale, cât și la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienților.

(pentru pacienți)

Declarăm pe proprie răspundere că la momentul inițierii terapiei pacienta nu este însărcinată și nu alăptează și ne obligăm ca în cazul în care rămâne însărcinată să fie anunțat medicul curant alergolog/dermato-venerolog.

**Medicul specialist care a recomandat tratamentul:**

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

.....  
Data

Semnătura părinților sau aparținătorilor legali

.....

Semnătura și parafa medicului

.....  
Semnătura pacientului (copil peste vârsta de 14 ani)  
(facultativ)

.....



**14. La anexa nr. 2, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 27 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 28 cod (B01AE-B01AF): ANTICOAGULANTE ORALE NON-ANTI VITAMINA K (NOAC) cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 28 cod (B01AE-B01AF): ANTICOAGULANTE ORALE NON-ANTI VITAMINA K (NOAC)**

**I. Indicații:**

Indicație	Medicamente din clasa anticoagulantelor orale non-anti vitamina K (NOAC), concentrație	Codificare la prescriere
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială și cu unul sau mai mulți factori de risc.	Apixabanum 2,5 mg și 5 mg Dabigatranum etexilatatum 110 mg și 150 mg Edoxabanum 30 mg și 60 mg Rivaroxabanum 15 mg și 20 mg	486
Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP), al emboliei pulmonare (EP), precum și prevenirea TVP recurente și a EP recurente.	Apixabanum 2,5 mg și 5 mg Edoxabanum 30 mg și 60 mg Rivaroxabanum 15 mg și 20 mg	490
Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului.	Apixabanum 2,5 mg Rivaroxabanum 10 mg	633
Prevenția primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care au suferit o intervenție chirurgicală de protezare completă a genunchiului.	Apixabanum 2,5 mg Dabigatranum etexilatatum 110 mg Rivaroxabanum 10 mg	638
Rivaroxabanum, administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS), este indicat pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți care prezintă boală aterosclerotică coronariană (BAC) sau boală arterială periferică (BAP), cu risc crescut de evenimente ischemice.	Rivaroxabanum 2,5 mg	487

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

Indicație	Criterii de includere (indiferent de medicamentul recomandat)
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) și cu unul sau mai mulți factori de risc cum sunt: accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor (AIT) în antecedente; vârstă $\geq 75$ ani; hipertensiune arterială; diabet zaharat; insuficiență cardiacă simptomatică (clasa NYHA $\geq$ II).	Pacienții adulți cu fibrilație atrială și cu unul sau mai mulți factori de risc, având un scor CHA2DS2-VASC $\geq 2$ la bărbați sau $\geq 3$ la femei, calculat în modul următor: <ul style="list-style-type: none"> <li>– insuficiența cardiacă congestivă (semne/simptome de insuficiență cardiacă sau evidențierea unei fracții de ejeție VS reduse sau cardiomiopatie hipertrofică) – 1 punct</li> <li>– hipertensiune arterială sau pacientul este sub tratament antihipertensiv – 1 punct</li> <li>– vârsta <math>\geq 75</math> de ani – 2 puncte</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– diabet zaharat (glicemie „a jeun” peste 125 mg/dl sau peste 7 mmol/l, sau tratament cu hipoglicemiante orale și/sau insulină) – 1 punct</li> <li>– antecedente de accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor sau tromboembolism – 2 puncte</li> <li>– istoric de boală vasculară (stenoze semnificative ale arterelor coronare la angiografie, antecedente de infarct miocardic, boală arterială periferică sau placă aortică) – 1 punct</li> <li>– vârsta între 65 – 74 ani – 1 punct</li> <li>– sex feminin – 1 punct</li> </ul> <p>NOAC se administrează și la pacienții adulți cu fibrilație atrială și cu unul sau mai mulți factori de risc, având un scor CHA2DS2-VASC <math>\geq 1</math> la bărbați sau <math>\geq 2</math> la femei, atunci când beneficiul este considerat mai mare decât riscul de către medicul practician.</p>
<p>Tratamentul trombozei venoase profunde și al emboliei pulmonare și în prevenirea recurenței trombozei venoase profunde și a emboliei pulmonare la pacienții adulți</p>	<p>Pacienții adulți cu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– tromboză venoasă profundă, pentru tratamentul în faza acută;</li> <li>– embolie pulmonară, pentru tratamentul în faza acută;</li> <li>– tromboză venoasă profundă, pentru prevenirea recurențelor;</li> <li>– embolie pulmonară, pentru prevenirea recurențelor.</li> </ul>
<p>Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului</p>	<p>Pacienți adulți supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului și care nu se încadrează în vreunul din criteriile de excludere</p>
<p>Prevenția primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care au suferit o intervenție chirurgicală de protezare completă a genunchiului</p>	<p>Pacienți adulți supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a genunchiului și care nu se încadrează în vreunul din criteriile de excludere</p>
<p>Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți care prezintă boală aterosclerotică coronariană (BAC) sau boală arterială periferică (BAP), cu risc crescut de evenimente ischemice, administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS).</p>	<p>1. pacienți cu boală aterosclerotică coronariană:</p> <p>a) vârsta <math>\geq 65</math> ani;</p> <p>ȘI</p> <p>b) istoric de infarct miocardic în ultimii 20 de ani SAU boală arterială coronariană multivasculară (simptomatică sau cu istoric de angină stabilă sau instabilă) SAU antecedente de intervenție coronariană percutanată multivasculară SAU antecedente de “bypass” coronarian multivascular;</p> <p>SAU</p> <p>a) vârsta <math>&lt; 65</math> ani;</p> <p>ȘI</p> <p>b) ateroscleroză sau revascularizare în cel puțin două teritorii vasculare (cum ar fi arterele coronare, cerebrovasculare sau periferice) SAU pacienți care prezintă cel puțin doi dintre următorii factori de risc: fumat, diabet zaharat tip 2, disfuncție renală cu o rată estimată de filtrare glomerulară (eGFR) situată în intervalul 15-60 ml/min, insuficiența cardiacă, accident vascular cerebral ischemic non-lacunar în antecedente (la peste o lună).</p>

	<p>2. pacienți cu boală arterială periferică:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– antecedente de revascularizare (chirurgicală sau intervențională) membrele inferioare;</li> </ul> <p>SAU</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– antecedente de amputare din cauza bolii arteriale periferice;</li> </ul> <p>SAU</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– antecedente de claudicație intermitentă cu un indice gleznă/braț &lt; 0,90 și/sau stenoză arterială periferică semnificativă (<math>\geq 50\%</math>), confirmată prin ultrasonografie/angiografie</li> </ul> <p>SAU</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– antecedente de revascularizare carotidiană (chirurgicală sau intervențională) sau stenoză asimptomatică, semnificativă (<math>\geq 50\%</math>), de artera carotida, confirmată prin ultrasonografie/angiografie.</li> </ul>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### III. Criterii de excludere / întrerupere, oprire sau modificare a tratamentului:

- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienții purtători de proteze valvulare mecanice și la pacienții cu stenoză mitrală moderată sau severă;
- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienții cu insuficiență hepatică severă sau la cei cu afecțiune hepatică asociată cu risc de sângerare;
- Nu se recomandă administrarea NOAC în sarcină și alăptare;
- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienții cu clearance al creatininei < 15 ml/min sau la pacienții dializați;
- Nu se recomandă administrarea NOAC în caz de sângerare activă sau în caz de afecțiuni care reprezintă factori de risc major pentru sângerare majoră (ulcer gastroduodenal prezent sau recent; neoplasme cu risc crescut de sângerare; traumatisme recente cerebrale sau medulare; intervenții chirurgicale recente la nivelul creierului, măduvei spinării sau oftalmologice; hemoragie intracraniană recentă; varice esofagiene; malformații arteriovenoase; anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intramedulare sau intracerebrale);
- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienții cu sindrom antifosfolipidic;
- Nu se recomandă administrarea concomitentă cu anticoagulante parenterale sau cu antivitamină K, cu excepția protocoalelor de schimbare de la un anticoagulant la altul sau în cazul administrării concomitente de heparină nefracționată în cursul procedurilor intervenționale;
- Administrarea NOAC trebuie întreruptă cu cel puțin 24 de ore înainte de o intervenție chirurgicală electivă sau de o procedură intervențională cu risc scăzut sau moderat de sângerare, și cu cel puțin 48 de ore înainte de o intervenție chirurgicală electivă sau de o procedură invazivă cu risc crescut de sângerare. În aceste cazuri, tratamentul trebuie reluat cât mai curând posibil după intervenție/procedură. Nu se recomandă terapia “punte” cu heparină (nefracționată sau cu greutate moleculară mică) după oprirea NOAC;
- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienții cu embolie pulmonară instabilă hemodinamic sau care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară

#### IV. Contraindicații importante:

- Pacienții purtători de proteze valvulare mecanice și pacienții cu stenoză mitrală moderată sau severă;
- Boală hepatică asociată cu o coagulopatie și risc clinic relevant de sângerare (incluzând pacienții cu ciroză clasele Child Pugh B și C pentru rivaroxabanum);
- Sarcina și alăptare;
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați;
- Sângerare activă, semnificativă din punct de vedere clinic, sau în caz de afecțiuni care reprezintă factori de risc major pentru sângerare majoră (ulcer gastroduodenal prezent sau recent; neoplasme cu risc crescut de sângerare; traumatisme recente cerebrale sau medulare; intervenții chirurgicale recente la nivelul creierului, măduvei spinării sau oftalmologice; hemoragie intracraniană recentă; varice esofagiene; malformații arteriovenoase; anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intramedulare sau intracerebrale).

#### V. Tratament: doze recomandate, mod administrare, durata

Indicație	Apixabanum	Dabigatranum etexilatam	Edoxabanum	Rivaroxabanum
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială și cu unul sau mai mulți factori de risc	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 5 mg (1 comprimat de 5 mg) administrată oral de două ori pe zi</li> <li>– 2,5 mg (1 comprimat de 2,5 mg) administrată oral de două ori pe zi la pacienții cu <b>cel puțin 2</b> din următoarele caracteristici:               <ol style="list-style-type: none"> <li>1) vârstă <math>\geq 80</math> de ani;</li> <li>2) greutate corporală sub 60 kg;</li> <li>3) creatinina serică <math>\geq 1.5</math> mg/dl</li> </ol> </li> <li>– Tratament de lungă durată</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 150 mg (1 capsula de 150 mg) administrată oral de două ori pe zi</li> <li>– 110 mg (1 capsula de 110 mg) de două ori pe zi la pacienți cu vârsta peste 80 de ani și cei cărora li se administrează concomitent verapamil</li> <li>– Tratament de lungă durată</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 60 mg (1 comprimat de 60 mg) administrată oral o dată pe zi</li> <li>– 30 mg o dată pe zi la pacienții cu unul sau mai mulți dintre următorii factori: insuficiență renală moderată (clearance la creatinina 30-49 ml/min) sau severă (clearance la creatinina 15-29 ml/min), greutate corporală scăzută <math>\leq 60</math> kg, utilizarea concomitentă a următorilor inhibitori ai glicoproteinei P: ciclosporină, dronedaronă, eritromicină sau ketoconazol.</li> <li>– Tratament de lungă durată</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 20 mg (1 comprimat de 20 mg), administrată oral o dată pe zi</li> <li>– 15 mg (1 comprimat de 15 mg) o dată pe zi la pacienți cu insuficiență renală moderată (clearance la creatinina 30-49 ml/min) sau severă (clearance la creatinina 15-29 ml/min)</li> <li>– Tratament de lungă durată</li> </ul>
Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și în prevenirea recurenței trombozei venoase profunde și a	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 10 mg (2 comprimate de 5 mg) administrată oral de două ori pe zi în primele 7 zile, urmată din ziua 8 de 5 mg de două ori pe zi timp de minim 3 luni.</li> <li>În caz de TVP sau EP fără legătură cu factori de risc tranzitorii majori, TVP</li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 60 mg o dată pe zi, după administrarea inițială de anticoagulante parenterale timp de cel puțin 5 zile.</li> <li>– 30 mg o dată pe zi la pacienții cu unul sau mai</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Pentru tratamentul TVP sau al EP acute, 15 mg (1 comprimat de 15 mg) administrată oral de două ori pe zi în primele 3 săptămâni, urmată de 20 mg o dată pe zi începând cu ziua 22, timp de minim 3 luni;</li> </ul>

emboliei pulmonare la pacienții adulți	sau EP neprovocat sau TVP sau EP recurentă, trebuie luată în considerare o durată mai lungă a tratamentului iar doza trebuie scăzută după 6 luni la 2,5 mg (1 comprimat de 2,5 mg) de două ori pe zi.		<p>mulți dintre următorii factori: insuficiență renală moderată (clearance la creatinina 30-49 ml/min) sau severă (clearance la creatinină 15-29 ml/min), greutate corporală scăzută <math>\leq 60</math> kg, utilizarea concomitentă a următorilor inhibitori ai glicoproteinei P: ciclosporină, dronedaronă, eritromicină sau ketoconazol.</p> <p>Durata tratamentului pentru TVP sau EP, cat si pentru prevenirea TVP / EP recurente trebuie individualizată după evaluarea atentă a beneficiului tratamentului raportat la riscul hemoragic.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamentul de scurtă durată (de cel puțin 3 luni) este recomandat la pacienții cu TVP sau EP provocată de factori de risc tranzitorii majori (intervenție chirurgicală majoră sau traumă recentă);</li> <li>- La pacienții cu TVP sau EP fără legătură cu factorii de risc tranzitorii majori, TVP sau EP neprovocat sau TVP sau EP recurentă, trebuie luată în considerare o durată mai lungă a tratamentului, iar doza este de 20 mg (1 comprimat de 20 mg) o dată pe zi;</li> <li>- La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance la creatinina 30-49 ml/min) sau severă (clearance la creatinina 15-29 ml/min) doza este de 15 mg de două ori pe zi în primele 3 săptămâni. După aceea, dacă riscul de sângerare depășește riscul recurenței TVP și a EP, trebuie luată în considerare reducerea dozei de la 20 mg o dată pe zi la 15 mg o dată pe zi.</li> </ul>
Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului	2,5 mg (1 comprimat de 2,5 mg) administrată oral de două ori pe zi, inițiată în primele 12 până la 24 de ore de la intervenția chirurgicală și continuată timp de 32 de zile	-	-	10 mg (1 comprimat de 10 mg) administrată oral o dată pe zi, inițiată în primele 6 până la 10 ore de la intervenția chirurgicală și continuată timp de 5 săptămâni
Prevenția primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care au suferit o intervenție chirurgicală de protezare completă a genunchiului	2,5 mg (1 comprimat de 2,5 mg) administrată oral de două ori pe zi, inițiată în primele 12 până la 24 de ore de la intervenția chirurgicală și continuată timp de 10 până la 14 de zile	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 220 mg o dată pe zi, administrată sub formă de 2 capsule de 110 mg.</li> <li>- Tratamentul trebuie inițiat cu o singură capsulă de 110 mg administrată în interval de 1 - 4 ore de la finalizarea</li> </ul>	-	10 mg (1 comprimat de 10 mg) administrată oral o dată pe zi, inițiată în primele 6 până la 10 ore de la intervenția chirurgicală și continuată timp de 2 săptămâni

		intervenției chirurgicale și trebuie continuat cu 2 capsule o dată pe zi, timp de 10 zile.		
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți care prezintă boală aterosclerotică coronariană sau boală arterială periferică, cu risc crescut de evenimente ischemice, administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS)	-	-	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 2,5 mg (1 comprimat de 2,5 mg) de două ori pe zi, în asocierea cu acid acetilsalicilic (aspirina) în doză zilnică de 75-100 mg</li> <li>- Tratament de lungă durată</li> </ul>

#### VI. Monitorizarea tratamentului:

- La inițierea tratamentului este obligatorie măsurarea clearance-ului creatininei (exclusiv prin formula Cockcroft-Gault). În timpul tratamentului, monitorizarea clearance-ului creatininei se face anual. La pacienții cu vârstă  $\geq 75$  ani sau la pacienții cu clearance de creatinină  $< 60$  ml/min, precum și ori de câte ori există o suspiciune clinică de deteriorare a funcției renale, monitorizarea este recomandată de 3 ori pe an.
- Monitorizarea tratamentului se face mai des la pacienții la care riscul hemoragic (apreciat prin scala de risc HAS-BLED) este mai mare.
- În timpul tratamentului se recomandă monitorizarea pacienților pentru apariția semnelor de sângerare și întreruperea (temporara sau permanentă) administrării în cazul apariției de hemoragii moderate sau severe.
- Nu este necesară monitorizarea parametrilor de coagulare în timpul tratamentului cu NOAC. În situații excepționale, în care cunoașterea expunerii la NOAC poate influența deciziile clinice, de exemplu în cazul supradozajului și al intervențiilor chirurgicale de urgență, testele specifice pentru evaluarea activității anticoagulante pot fi utile.
- Administrarea de NOAC în asociere cu dublă terapie antiplachetară la pacienți cu risc crescut de sângerare trebuie evaluată în raport cu beneficiul în ceea ce privește prevenirea evenimentelor embolice / aterotrombotice. În plus, acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție în vederea identificării semnelor și simptomelor de complicații hemoragice și anemie, care pot apărea după inițierea tratamentului.
- La pacienții tratați cu edoxabanum pe o perioadă mai lungă de 1 an, se recomandă monitorizarea periodică a funcției hepatice.

**VII. Prescriptori**

Indicație	Prescriptori
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială și cu unul sau mai mulți factori de risc	medici din specialitatea cardiologie, medicină internă, neurologie, geriatrie, chirurgie vasculară, chirurgie cardiovasculară; continuarea tratamentului se poate face și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.
Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP), al emboliei pulmonare (EP), precum și prevenirea TVP recurente și a EP recurente	medici din specialitatea cardiologie, medicină internă, geriatrie, chirurgie vasculară, chirurgie cardiovasculară, pneumologie, hematologie, oncologie; continuarea tratamentului se poate face și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.
Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului	medici din specialitatea ortopedie și traumatologie.
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți care prezintă boală aterosclerotică coronariană (BAC) sau boală arterială periferică (BAP), cu risc crescut de evenimente ischemice, administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS).	medici din specialitatea cardiologie, medicină internă, neurologie, geriatrie, chirurgie vasculară, chirurgie cardiovasculară; continuarea tratamentului se poate face și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

---

---

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](mailto:marketing@ramo.ro), [www.monitoruloficial.ro](http://www.monitoruloficial.ro)  
Adresa Centrului pentru relații cu publicul este: șos. Panduri nr. 1, bloc P33, sectorul 5, București; 050651.  
Tel. 021.401.00.73, 021.401.00.78, e-mail: [concursurifp@ramo.ro](mailto:concursurifp@ramo.ro), [convocariaga@ramo.ro](mailto:convocariaga@ramo.ro)  
Pentru publicări, încărcați actele pe site, la: <https://www.monitoruloficial.ro>, secțiunea Publicări.

