DCI: COMBINAȚIE NAPROXENUM + ESOMEPRAZOLUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 216, cod (M01AE52): DCI COMBINAŢII NAPROXENUM + ESOMEPRAZOLUM

I. Indicaţii:

Combinaţia naproxen + esomeprazol este indicată la adulţi în tratamentul simptomatic al pacienţilor cu artroză/osteoartrită, poliartrită reumatoidă şi spondilită anchilozantă cu risc de apariţie a ulcerului gastric şi/sau duodenal ca urmare a administrării medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene, în prezenţa a cel puţin unui factor de risc gastro-intestinal.

II. Criterii de includere:

Factorii de risc pentru complicaţiile gastro-intestinale induse de antiinflamatoarele nonsteroidiene (AINS) sunt:

- antecedente de ulcer gastro-duodenal;
- vârsta > 65 ani;
- doza crescută de AINS;
- asocierea acidului acetilsalicilic (inclusiv în doză mica), a glucocorticoizilor sau a anticoagulantelor orale;
- infecţia cu Helicobacter Pylori.

III. Criterii de excludere

- Combinaţia naproxen + esomeprazol nu este adecvat pentru tratamentul durerii acute (de exemplu durere dentară, atac de gută).
- hipersensibilitate la substanţele active (naproxen, esomeprazol) sau la oricare dintre excipienţi sau la benzimidazol
- antecedente de astm bronşic, urticarie sau reacţii alergice induse de administrarea acidului acetilsalicilic sau a altor AINS
- gravide aflate în trimestrul al III-lea de sarcină
- insuficienţă hepatica severă (de exemplu Child-Pugh C)
- insuficienţă renală severă (clearance creatinine < 30 ml/min)
- ulcer peptic activ
- hemoragii digestive, hemoragii cerebro-vasculare sau alte tulburări de coagulare
- tratamentul concomitent cu atazanavir şi nelfinavir

IV. Tratament

1 comprimat (500 mg/20 mg) administrat per os de 2 ori pe zi.

V. Monitorizare

Pacienţii trebuie strict monitorizaţi în scopul evaluării răspunsului terapeutic şi a eventualelor efecte adverse care pot apărea în cursul tratamentului.

VI. Prescriptori:

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialităţile reumatologie, medicină internă, reabilitare medicală, ortopedie, geriatrie/gerontologie, medicina familiei.

OSTEOPOROZA – ACIDUM ALENDRONICUM; ACIDUM RISEDRONICUM**; ACIDUM ZOLENDRONICUM**; COMBINAŢII (ACIDUM ALENDRONICUM + COLECALCIFEROLUM)**; DENOSUMABUM(Prolia)**; TERIPARATIDUM**(original si biosimilar)**

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 21 cod (M003M)

Nota: Pentru DCI Denosumabum (Prolia) si DCI Teriparatidum există protocoale terapeutice separate si nu se prescriu in cadrul Programului national de boli endocrine – tratamentul medicamentos al pacientilor cu osteoporoza

I.INDICAȚIA TERAPEUTICĂ

Osteoporoza este o afecţiune endocrină scheletică, sistemică, silenţioasă şi endemică având următoarele caracteristici conform OMS:

- masa osoasă deficitară;
- deteriorarea microarhitecturii ţesutului osos;
- creşterea gradului de fragilitate, elemente ce induc degradarea calităţii osoase şi creşterea riscului de fractură.

Incidenţa fracturilor este de 2 – 4 ori mai mare la femei decât la bărbaţi, estimându-se că una din trei femei care vor atinge vârsta de 50 de ani va suferi o fractură osteoporotică pe perioada de viaţă rămasă. În ultimii ani s-a realizat că osteoporoza la bărbaţi nu este atât de rară precum se credea. De fapt, mai mult de 20% din toate fracturile de șold apar la bărbați, iar incidența fracturilor vertebrale este de aproximativ jumătate din cea raportatã la femei. O treime din fracturile de șold apar la bărbaţi, iar la vârsta de 60 de ani riscul de fracturi la bărbaţi se apropie de cel al femeilor. Datorită impactului medical şi socio-economic al osteoporozei, această boală reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, care se va agrava în viitor, ca urmare a creşterii rapide a populaţiei vârstnice, făcând din tratamentul preventiv şi curativ o preocupare majoră.

Importanţa clinică a osteoporozei este dată de apariţia fracturilor de antebraţ, de corp vertebral şi de şold. Cea mai gravă este fractura de şold, ca urmare a morbidităţii sale crescute, a mortalităţii care i se asociază şi a costului ridicat al serviciilor de sănătate. Fracturile vertebrelor, antebraţului şi ale părţii superioare a humerusului stau de asemenea la baza unei morbidităţi considerabile şi, fiind întâlnite mai des decât fracturile de şold, au consecinţe dificile şi de durată asupra calităţii vieţii. Celelalte fracturi sunt la fel de frecvente în cazul osteoporozei, dar sunt mai puţin importante.

Factorii de risc pentru fractura osteoporotică includ (dar nu se limitează la) creșterea vârstei, sexul feminin, postmenopauză pentru femei, hipogonadism sau insuficiență ovariană prematură, greutate corporală scăzută, antecedente de fractură de șold parentală, fond etnic, fractură vertebrală clinică sau morfometrică anterioară, fractură anterioară datorată unui traumatism minim (adică fractură osteoporotică anterioară), artrită reumatoidă, fumat curent, consum de alcool (3 sau mai multe băuturi pe zi), densitate minerală osoasă scăzută (DMO), deficiență de vitamina D, aport scăzut de calciu, hipercifoză, cădere și imobilizare

Un alt factor de risc pentru fractura osteoporotică este utilizarea pe termen lung a anumitor medicamente, cele mai frecvent implicate fiind glucocorticoizii, anticoagulantele, anticonvulsivantele, inhibitorii aromatazei, medicamentele chimioterapeutice ale cancerului și agoniștii hormonilor care eliberează gonadotropina.
Osteoporoza este o problemă de sănătate publică în continuă creștere, cu consecințe majore asupra stării de sănătate a populației vârstnice care are un important impact asupra calității vieții pacienților pe de o parte, pe de altă parte impact considerabil social și economic.
Obiectivul real al tratamentului osteoporozei constă in:

1. Reducerea riscului de fractură asociate acestei boli
2. Imbunătățirea calității vieții pacienților diagnosticați cu osteoporoză

Evaluarea calității osoase este foarte importantă pentru stabilirea managementului pacienților cu osteoporoză. Datorită faptului că evaluarea determinanților acesteia este dificil de realizat în mod curent, cu excepția markerilor turnoverului osos și a determinării densității minerale osoase, în absența unei fracturi de fragilitate în istoricul pacientului, determinarea DMO este cel mai eficient predictor al riscului de fractură, fiind cunoscut ca standard de aur util atât pentru diagnostic, cat si pentru stabilirea riscului de fractură și monitorizarea terapiei.

Cea mai fiabilă metodă de evaluare a DMO este DXA (absorbţiometria dublă cu raze X). Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) a definit osteoporoza exclusiv pe baza scorului T, ca reducerea DMO sub 2,5 deviaţii standard faţă de media adultului tânăr de acelaşi sex

Definiția OMS a osteoporozei

Normal	Scor T>-1 DS
Osteopenie	Scor T intre -1 si -2,5DS
Osteoporoză	Scor T≤-2,5DS
Osteoporoza severa sau instalata	Scor T≤-2,5DS cu fractură de fragilitate

Stratificarea pacientilor în funcție de riscul de fractura- metoda actuală de selectare a pacienților pentru intervenția terapeutică:

Risc foarte crescut de fractură au pacienții cu:
- fractură de fragilitate în ultimele 12 luni
- fracturi multiple osteoporotice
- fracturi de fragilitate la cel putin 12 luni de la initierea unui tratament antiosteoporotic
- fracturi de fragilitate în timp ce primesc medicamente care cauzeazã leziuni scheletice, cum ar fi corticosteroizii pe termen lung
- scor T< -3 DS (la nivelul coloanei lombare, sold total sau colul femural; treimea distala a radiusului poate fi luata in calcul in cazuri selectate, cand evaluarea densitometrica a regiunilor menționate nu este posibila sau este alterata major)
- probabilitate foarte mare de fracturã in urma evaluarii prin FRAX® (instrument de evaluare a riscului de fracturã accesat pe https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=ro sau https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/charts/Chart_RO_ost_wom_bmd.pdf).

Pentru România stratificarea riscului de fractură calculat prin FRAX conform ghidului european este redat in anexa 1.

Risc crescut de fractură au următorii pacienți: femei în postmenopauză sau bărbați peste 50 de ani și unul din următorii factori de risc:
- fractură de fragilitate in antecedente
- scor T mai mic sau egal cu -2,5 DS
- scor T intre -1 și -2,5 DS și probabilitate mare de fractura prin calcularea FRAX-ului(vezi anexa 1)

Risc scăzut de fractură au pacienții femei în postmenopauză sau barbati peste 50 de ani:
- fără fracturi
- cu scor T > - 2,5 DS și probabilitate mică de fractură prin calcularea FRAX-ului (vezi anexa 1).

Evaluarea DMO prin DXA trebuie făcută la următoarele categorii de pacienţi:
- Toate femeile cu vârsta de 65 de ani sau peste
- Toate femeile aflate în postmenopauză:
    - Cu antecedente de fracturi de fragilitate

    - Cu osteopenie sau osteoporoză identificată radiografic
    - În caz de începere sau administrarea terapiei sistemice pe termen lung cu glucocorticoizi (≥ 3 luni)
- Alte femei perimenopauzale sau postmenopauzale cu factori de risc pentru osteoporoză dacă se iau în considerare intervențiile farmacologice:
    - Greutate corporală redusă (indice de masă corporală <20 kg / m2)
    - Terapie sistemică pe termen lung cu glucocorticoizi (≥ 3 luni)
    - Antecedente familiale de fractură osteoporotică
    - Menopauză precoce
    - Fumatul actual
    - Consumul excesiv de alcool
- Osteoporoză secundară
- Bărbați peste 70 ani

Managementul osteoporozei include:
- Măsuri generale privind exercițiul fizic şi prevenția căderilor
- Nutriţie adecvată, cu aport corect proteic; suplimentare cu calciu şi vitamina D; in cazul afectarii functiei renale (pacienti peste 65 de ani, IRC moderata sau severa) este recomandat inlocuirea suplimentelor de colecalciferol cu metaboliți activi ai vitaminei D (alfacalcidol, calcitriol)
- Tratament farmacologic.

II. CRITERII PENTRU INCLUDEREA UNUI PACIENT IN TRATAMENT ANTIOSTEOPOROTIC

1. CRITERII DE INCLUDERE

a) Pacienţi (femei în postmenopauză sau bărbați peste 50 de ani) diagnosticaţi cu osteoporoză: scor T mai mic sau egal cu - 2,5 DS
b) Pacienți cu fractură osteoporotică vertebrală sau de șold

c) Pacienți cu scor T între -1 și -2,5 DS și fractură de fragilitate la nivelul humerusului (în zona proximală), pelvis, antebraț
d) Pacienți cu scor T între -1 și -2,5 DS și probabilitate mare de fractură majora osteoporotica (prin calcularea FRAX-ului) peste limita superioară a intervalului de risc echivalent cu prezența unei fracturi de fragilitate (calculată prin simulare pe FRAX sau vezi anexa 1 coloana risc crescut) **.**

Factorii de risc inclusi in calculatorul FRAX sunt urmatorii, cu definițiile aferente (acestea pot fi accesate si pe pagina FRAX (https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=ro)

Factorii de risc incluşi în calcularea FRAX (WHO)	**Caracteristici**
Vârsta	>40 ani
Sexul	
IMC (indice de masă corporală)	Calculat în baza înălțimii (cm) şi a greutății corporale (kg)
Istoric familial de fractură de şold	Fractura de şold la unul dintre părinţi
Fractura de fragilitate în antecedente	Inclusiv fractura vertebrala la radiografie
Tratament cu glucocorticoizi	Terapia anterioară (minim 3 luni) sau actuală cu corticosteroizi sistemici ≥ 7,5 mg/zi prednison sau echivalent
Artrita reumatoidă	Diagnostic confirmat
Fumatul activ	Pacient fumător în prezent

Consumul de alcool	Mai mult sau egal 3 unităti pe zi
Osteoporoza secundară	Pacientul prezintă o afecţiune asociată cu osteoporoza: diabet zaharat tip 1 (insulinodependent), osteogeneza imperfectă, hipertiroidism vechi, netratat, hipogonadism sau menopauza precoce, malnutriţie cronică, malabsorbţie, boala hepatică cronică, tratamentul cu inhibitori de aromatază

FRAX® estimeaza o probabilitate la 10 ani de fractură de șold și osteoporotică majorã (șold, coloană vertebrală, humerus sau antebraț). Scorul FRAX se va calcula incluzând densitatea minerală osoasă la nivelul șoldului si factorii de risc clinici în calculatorul disponibil pe pagina de web: https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=ro sau tabelele diponibile pe pagina: https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/charts/Chart_RO_ost_wom_bmd.pdf
Interpretarea scorului FRAX se va face în contextul țării noastre (anexa 1).

Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului antiosteoporotic (nu mai vechi de 6 luni):

- examinare clinică completă
- evaluarea factorilor de risc de fractură
    - Determinarea DMO prin DXA
    - Determinarea riscului de fractură majoră osteoporotică la 10 ani prin FRAX (https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=ro sau (https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/charts/Chart_RO_ost_wom_bmd.pdf) interpretarea acestuia va face în contextul caracteristicilor țării noastre (vezi anexa 1)

- hemoleucograma completă
- analize biochimice – calcemie, fosfatemie, proteine totale, enzime hepatice, creatinină, rata filtrarii glomerulare, ionogramă sanguină, calciuria, fosfataza alcalină; 25 (OH) vitamina D serică
- markerii biochimici ai turnoverului osos în cazuri selectate.

Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru iniţierea tratamentului cu agenţi terapeutici antiosteoporotici dacă se suspectează o cauză secundară de osteoporoză prin determinarea în funcţie de caz:

- TSH, fT4
- Parathormon seric
- cortizol liber urinar sau teste adiţionale statice şi dinamice pentru diagnosticul hipercorticismului
- LH, FSH, prolactină, estradiol la femeie, testosteron la bărbat
- alte teste pentru cauze secundare de osteoporoză

2. CRITERII DE EXCLUDERE

- Pacienţii cu contraindicaţii sau intoleranţi la tratamentul cu agenţi terapeutici antiosteoporotici – conform RCP pentru fiecare agent terapeutic anti-osteoporotic.
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

III. TRATAMENT

Tratamentele farmacologice pentru osteoporozã includ:

- **Bifosfonați**: alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronat
- **Hormoni peptidici**: teriparatid, calcitonină (recomandată doar pentru controlul durerii în fractura osteoporotică recentă)
- **Estrogeni** (sub forma de terapie hormonală de menopauză), tibolon (STEAR, pentru femeile aflate în postmenopauză), raloxifen (SERM, pentru femeile aflate în postmenopauză)
- **Anticorpi monoclonali**: Denosumab(Prolia)

Calciul din dietă și suplimentar, precum și vitamina D sunt, de asemenea, utilizate pentru tratament.

Terapii antirezorbtive: bifosfonatii, denosumab(Prolia), estrogenii, STEAR, SERM
Terapie anabolică: teriparatidul

Teriparatidul și denosumabul(Prolia) se vor administra conform protocoalelor terapeutice aprobate.

Schema de administrare este specifică fiecărui produs în parte conform recomandărilor medicale, în funcție de stratificarea gradului de risc de fractură (adaptat dupa Kanis JA, Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2020 Jan;31(1):1-12).

	Risc scăzut	**Risc crescut**	**Risc foarte crescut**
Măsuri dietetice, calciu, 5lendro D	Optimizarea statusului calciului și vitaminei D	Optimizarea statusului calciului și vitaminei D	Optimizarea statusului calciului și vitaminei D
Exerciții fizice	Exerciții fizice adecvate	Exerciții fizice adecvate și prevenirea căderilor	Exerciții fizice adecvate și prevenirea căderilor
Tratament	Modificări ale stilului de viață Se poate lua în calcul terapia hormonală de menopauză, STEAR sau SERM	Terapie antirezorbtivă (bifosfonați, denosumab (Prolia)[1])	Terapie antirezorbtivă (denosumab (Prolia)[1], zoledronat, 5lendronate, risedronat)/ Terapie anabolică (teriparatidul[1]) urmată de antirezorbtiv osos

[1]Denosumab (Prolia) și teriparatid se prescriu conform protocoalelor specifice.

IV. CONTRAINDICAȚII

A se consulta rezumatul caracteristicilor produsului pentru fiecare agent terapeutic parte din arsenalul farmacologic al osteoporozei

V. ATENȚIONARI ȘI PRECAUȚII

Osteonecroza de mandibula (ONM) definită ca prezența osului expus în regiunea maxilo-facială care nu s-a vindecat în decurs de 8 săptămâni după identificarea de către un profesionist din domeniul sănătății.
Factorii de risc includ afecțiuni patologice dentare, invazive, proceduri dentare și igienă dentară deficitară. Un examen oral trebuie făcut la pacienții care sunt luați în considerare pentru tratament cu agenti anti-rezorbtivi (bifosfonați, denosumab).

Fractura atipica de femur (FAF) definită ca fractura subtrohanteriană, eveniment care pare a fi asociat cu utilizarea bifosfonaților pe termen lung, (terapie > 5 ani)

Este important de menționat că numărul de fracturi care sunt prevenite prin tratamentul antirezorbtiv depășește cu mult riscul de ONM sau FAF.

După o terapie de peste 3 – 5 ani cu bifosfonaţi, pacientul este re-evaluat privind riscul său de fractură. Dacă acesta este scăzut se poate recomanda o pauză de tratament, cu re-evaluare anuală a pacientului, pentru a verifica posibila scădere a masei osoase și creșterea riscului de fractură, situație în care se recomandă reluarea terapiei antiosteoporotice. Dacă riscul de fractură rămâne crescut, se recomandă înlocuirea cu un alt agent terapeutic anti-osteoporotic.

Durata totală maximă a tratamentului cu teriparatid trebuie să fie de 24 luni.
Tratamentul de 24 luni cu teriparatid nu trebuie repetat de-a lungul vieţii unui pacient.
După încetarea tratamentului cu teriparatid, este recomandată terapie cu un agent antirezorbtiv, cum ar fi denosumab, bifosfonați, sau raloxifen, pentru a preveni pierderea masei osoase și a eficacității anti-fracturare (vezi protocolul specific cu Teriparatid).

Dacă tratamentul cu denosumab este întrerupt, pacienții trebuie trecuți pe o terapie antirezorbtivă alternativă (vezi protocolul specific Denosumab).

VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

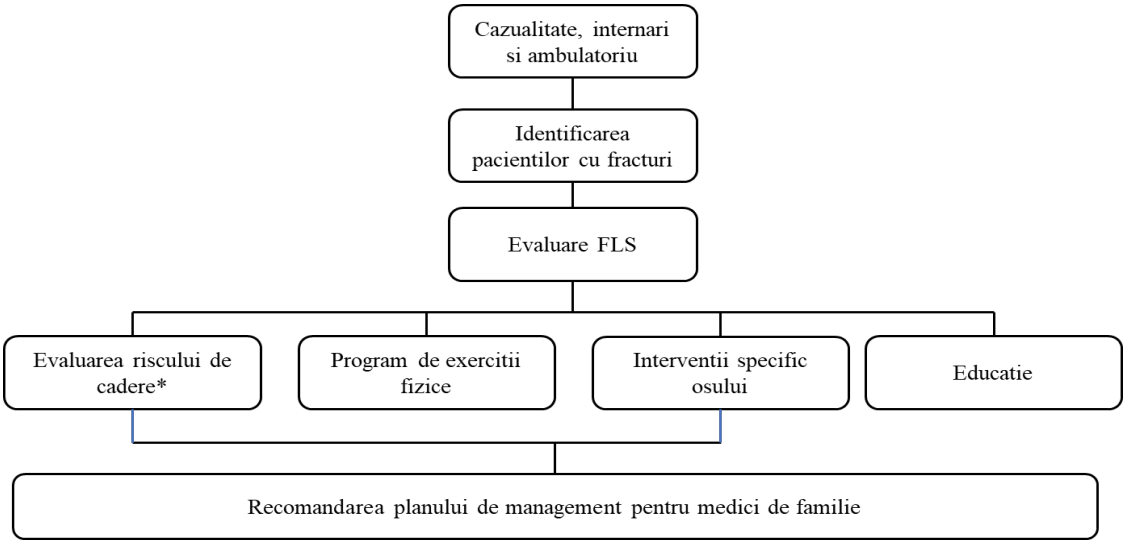
Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor intitiati pe tratament cu agenţi terapeutici antiosteoporotici in cadrul programul national de boli endocrine –vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog.

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

- **evaluare DXA la 1-2 ani** sau în funcție de decizia medicului curant, de preferat pe același aparat
- analize biochimice – calcemie, fosfatemie, proteine totale, enzime hepatice, creatinină, ionogramă sanguină, calciuria, fosfataza alcalină la 6 luni

Diagnosticul şi urmărirea evoluţiei pacienţilor cu osteoporoză se face numai prin **DXA**, (densitometria osoasă cu ultrasunete nu constituie un criteriu de diagnostic al osteoporozei, deci de introducere în program, fiind doar o investigaţie de screening, care poate orienta către riscul de fractură).

Serviciile de urmărire și tratament multidisciplinare (denumite în continuare Fracture Liaison Services – FLS) sunt programe de coordonare a osteoporozei și programe de îngrijire, care oferă un sistem de evaluare și gestionare a femeilor și bărbaților în vârstă care au suferit o fractură de fragilitate. Aceste centre de expertiză trebuie să se formeze și în România, deoarece majoritatea pacienților care prezintă fracturi de fragilitate nu beneficiază de o evaluare și tratament adecvat; aceste centre specializate abordează într-un mod sistematic și integral: identificarea cazurilor, evaluarea riscului de fracturi suplimentare și necesitatea unui tratament. Un coordonator dedicat trebuie să lucreze îndeaproape cu pacientul, medicul de asistență primară, departamentul de ortopedie și traumatologie, specialistul endocrinolog, reumatolog, etc.



VII. CRITERII PENTRU SCHIMBAREA AGENTULUI TERAPEUTIC

În condiţiile ineficienţei terapeutice definite ca:

- apariția unei fracturi de fragilitate după cel puțin un an de tratament
- scor T mai mic comparativ cu cel iniţial, cu pierdere de masă osoasă de cel puțin 5% la coloana vertebrală lombară și respectiv 4% la nivelul colului femural documentată prin

evaluări seriate DXA ale densității minerale osoase (pierderi mai mari decât LSC –least significant changes –modificările minime semnificative pe situsurile scheletale respective)

se va schimba produsul, condiţie valabilă pentru oricare din preparatele medicamentoase antiosteoporotice.

Întreruperea tratamentului în cazul unor reacţii adverse sau ameliorării semnificative a riscului de fractură se va face la recomandarea medicului endocrinolog, ținând cont de întreaga conduită de tratament urmată de fiecare pacient.

În cazul unei complianţe scăzute la tratament se va recomanda un alt agent terapeutic anti-osteoporotic.

VIII. MEDICI PRESCRIPTORI

Iniţierea şi continuarea tratamentului pentru pacientii inrolati in Programul national de boli endocrine se face de către medici cu specialitatea endocrinologie din unitatile de specialitate prin care se deruleaza acest program.Pentru acidum alendronicum, acidum risedronicum si combinatii (acidum alendronicum + colecalciferolum) care se pot prescrie si pe sublista B din anexa la HG nr 720/2008 republicata cu modificarile si completarile ulterioare, medicii de familie pot continua tratamentul pe baza de recomandare medicală (in baza scrisorii medicale), situatie in care pacientul **nu mai beneficiaza de aceste medicamente in cadrul Programului national de boli endocrine.**

1. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). **European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women**. Osteoporos Int. 2019 Jan;30(1):3-44.
2. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, Harris ST, Hurley DL, Kelly J, Lewiecki EM, Pessah-Pollack R, McClung M, Wimalawansa SJ, Watts NB. American Association Of Clinical Endocrinologists/American College Of Endocrinology Clinical Practice Guidelines For The Diagnosis And Treatment Of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update. Endocr Pract. 2020 May;26(Suppl 1):1-46.
3. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2019 May 1;104(5):1595-1622.

Anexa 1

Categoria de vârstă (ani)	PROBABILITATE CRESCUTĂ DE FRACTURĂBAZATĂ PE FRAX (riscul calculat pentru *fractura majoră osteoporotică* este mai mare sau egal cu valoarea categoriei de vârstă)	PROBABILITATE FOARTE CRESCUTĂ DE FRACTURĂ BAZATĂ PE FRAX **(riscul calculat pentru *fractura majoră osteoporotică* este mai mare sau egal cu valoarea categoriei de vârstă)**
50-54	**5,8**	**7**
55-60	**7,1**	**8,5**
60-64	**8,7**	**10,5**
65-69	**10**	**12**
70-74	**12**	**14,4**
75-79	**13**	**15,6**
80-84	**14**	**16,8**
peste 85	**12**	**14,4**

”

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

I. INDICAȚIE TERAPEUTICĂ:

Tratamentul simptomatic al spasticității după accident vascular cerebral la adulți.

II. CRITERII DE INCLUDERE IN TRATAMENT:

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

III. CRITERII DE EXCLUDERE/CONTRAINDICAȚII:

- Pacienţii care suferă de insuficienţă renală sau hepatică severe
- Pacienții care au alergie la tolperison, la medicamente care conţin eperison sau la oricare dintre celelalte componentele menționate în prospectul medicamentului
- Pacienții care suferă de Miastenia gravis
- Pacienții care alaptează.

IV. TRATAMENT

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

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

Dozele recomandate sunt de:

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

V. PRECAUȚII. ATENȚIONĂRI

- Tolperisonul poate **crește efectele unor medicamente**, cum sunt: tioridazina (antipsihotic), tolderodina (utilizată pentru tratamentul incontinenței urinare), venlaxflaxina (antidepresiv), atomoxetina (utilizată pentru tratamentul tulburării de hiperactivitate cu deficit de atenție – ADHD), desipramina (antidepresiv), dextrometorfanul (pentru suprimarea tusei), metoprololul (un beta-blocant utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale și anginei pectorale (durerii în piept)), nebivololul (un beta- blocant utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale și insuficienței cardiace) și perfenazina (antipsihotic).
- Tolperisonul **măreşte efectul acidului niflumic**; de aceea trebuie luată în calcul reducerea dozei de acid niflumic sau alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) în cazul administrării concomitente.
- *Reacţii de hipersensibilitate*

Reacţiile adverse raportate cel mai frecvent pe parcursul experienţei după punerea pe piaţă a medicamentelor care conţin tolperison au fost reacţii de hipersensibilitate. Reacţiile de hipersensibilitate au variat de la reacţii uşoare la nivelul pielii la reacţii sistemice severe (de exemplu şoc alergic).

Se pare că femeile, pacienţii mai în vârstă sau cei trataţi concomitent cu alte medicamente (în principal cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene - AINS) prezintă un risc mai mare de a prezenta reacţii de hipersensibilitate. De asemenea, pacienţii cu antecedente de alergie la medicamente, boli sau afecţiuni alergice (cum sunt: atopia, febra fânului, astmul bronşic, dermatita atopică cu nivele mari ale IgE în ser, urticaria) sau cei care suferă în acelaşi timp de infecţii virale sunt supuşi unui risc mai mare de a prezenta reacţie alergică la acest medicament.

Primele semne ale hipersensibilităţii sunt: înroşire a feţei, erupţie trecătoare pe piele, mâncărime severă la nivelul pielii (cu noduli), respiraţie şuierătoare, respiraţie dificilă, cu sau fără umflare a feţei, buzelor, limbii şi/sau gâtului, dificultate la înghiţire, bătăi rapide ale inimii, tensiune arterială mică, scădere rapidă a tensiunii arteriale.

VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

Insuficienţă renală
Controlul medical de rutină va include monitorizarea frecventă a funcţiei rinichilor şi a bolii dumneavoastră pe parcursul tratamentului cu tolperisonul deoarece a fost observată o frecvenţă mai mare a reacţiilor adverse la acest grup de pacienţi.

Insuficienţă hepatică
Controlul medical de rutină va include monitorizarea frecventă a funcţiei ficatului pe parcursul tratamentului cu tolperison deoarece a fost observată o frecvenţă mai mare a reacţiilor adverse la acest grup de pacienţi.

VII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI

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

VIII. PRESCRIPTORI

Tratamentul cu tolperisonum trebuie iniţiat de către un medic in specialitatea neurologie, medicină fizică şi de reabilitare si poate fi continuat si de medicul de familie in dozele si pe durata mentionate in scrisoarea medicală.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 217 cod (M05BX04): DCI DENOSUMAB (PROLIA)

I. Indicaţii:
Tratamentul osteoporozei la femeile în postmenopauză cu risc crescut de fracturi după tratamentul iniţiat cu bifosfonaţi sau care au intoleranţă sau contraindicaţie la bifosfonaţi.

II. Criterii de includere
A. Pacienţi (femei în postmenopauză) cu osteoporoză care au primit terapie antiresorbtivă minim 3 ani şi care îndeplinesc unul dintre cele 2 criterii de mai jos:

a. a.au avut fractură de fragilitate definită ca fractură spontană sau la traumatisme minime apărută în perioada de adult
b. b.au scor T< = –2 DS şi asociază alţi 3 factori de risc din tabelul de mai jos

Factorii de risc incluşi în calcularea FRAX (WHO)	**Caracteristici**
Vârsta	> 65 ani la femei
Menopauza precoce	Ultima menstruaţie înainte de 40 de ani *
IMC (indice de masă corporală)	< 20 Kg/m2
Tratament cu glucocorticoizi	Terapia anterioară (minim 3 luni) sau actuală cu corticosteroizi sistemici > = 7,5 mg/zi prednison sau echivalent
Consum de alcool	Minim 3 unităţi/zi (Echivalentul este un pahar standard de bere (285 ml), o singură măsură de tărie (30 ml), un pahar mediu de vin (120 ml), sau o măsură de aperitiv (60 ml))*
Istoric familial de fractură de şold	Fractura de şold la unul dintre părinţi*
Fumatul activ	Pacient fumător în prezent *
Artrita reumatoidă	Diagnostic confirmat
Oteoporoza secundara	Pacientul prezintă o afecţiune asociată cu osteoporoza: diabet zaharat tip 1 (insulinodependent), osteogeneza imperfectă, hipertiroidism vechi, netratat, hipogonadism, malnutriţie cronică, malabsorbţie, boala hepatica cronică, tratamentul cu inhibitori de aromatază

* factori de risc care se vor proba pe baza declaraţiei pacientului

B. Pacienţi (femei în postmenopauză) cu osteoporoză la care tratamentul cu bisfosfonaţi este contraindicat, sau există intoleranţă la tratamentul cu bisfosfonaţi;

C. Pacienţi (femei în postmenopauză) cu osteoporoză în condiţiile lipsei de răspuns la tratamentul cu bisfosfonaţi. Lipsa de răspuns este definită ca minim 12 luni de tratament cu bifosfonaţi şi unul dintre cele 2 criterii de mai jos:

a. a.apariţia unei fracturi de fragilitate în perioada tratamentului, după minim 12 luni de la iniţierea acestuia
b. b.pierdere de densitate minerală osoasă (DMO) măsurată prin DXA (dual x-ray absorbtiometry = absorbţiometrie duală cu raze X), > = 5% la nivelul coloanei lombare sau colului femural, sau 4% la nivelul şoldului total, repetată la > = 1 an

D. Pacienţi (femei în postmenopauză) aflaţi deja în tratament cu denosumab şi care, la momentul iniţierii tratamentului cu denosumab, respectau indicaţia compensată şi unul din criteriile de eligibilitate de mai sus. Pauza de tratament (drug holiday) nu se recomandă.

E. Pacienţi (femei în postmenopauză) cu osteoporoză tratati anterior cu terapie anabolizanta
III. Iniţierea tratamentului (documente/investigaţii):

a. Dacă este cazul, DXA şold şi/sau DXA coloană. În condiţiile imposibilităţii măsurării DMO la nivelul coloanei lombare şi şoldului, se va efectua DXA antebraţ (33% radius)
b. Imagistică - pentru documentarea diagnosticului de fractură, una din următoarele: radiografie simplă, RMN, CT sau documente medicale justificative pentru alte fracturi de fragilitate nonvertebrale;
c. Tratament anterior pentru osteoporoză;
d. Calcemie, fosfatemie, creatinină/clearance creatinină, 25 OH vitamina D (determinarea nu este necesară în cazul în care pacientul se află în terapie cu alfacalcidol), alte investigaţii necesare pentru screening-ul cauzelor secundare de osteoporoză conform recomandării medicului curant

IV. Doze şi mod de administrare

Doza recomandată de Prolia este de 60 mg administrată sub forma unei singure injecţii subcutanate, o dată la 6 luni la nivelul coapselor sau abdomenului sau a braţului.

Pacienţii trebuie să primească suplimente adecvate de calciu (1000-1200 mg/zi) şi vitamină D (800-1000 UI/zi) în cazul suficienţei de vitamină D şi al unei funcţii renale normale. Se va corecta deficitul de vitamină D dacă există, şi se administrează metaboliţi activi ai vitaminei D la cei cu funcţie renală afectată, la indicaţia medicului curant.

V. Criterii de excludere

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi. (lista excipienţi: Acid acetic glacial; Hidroxid de sodiu; Sorbitol (E420); Polisorbat 20; Apă pentru preparate injectabile).

VI. Alte precauţii şi recomandări

a. Este important să se identifice pacienţii cu risc pentru hipocalcemie. Hipocalcemia trebuie corectată printr-un aport corespunzător de calciu şi vitamină D înainte de începerea tratamentului. Se recomandă monitorizarea clinică a concentraţiei de calciu înainte de fiecare doză, şi la pacienţii cu predispoziţie la hipocalcemie (în mod special la cei cu insuficienţă renală severă), în decurs de două săptămâni după doza iniţială.
   Dacă un pacient prezintă simptome suspecte de hipocalcemie în timpul tratamentului, trebuie măsurată calcemia.
b. Pauza de tratament (Drug holiday) nu este recomandată, deoarece markerii biochimici ai turnoverului osos revin la nivelul iniţial al tratamentului cu denosumab în 18-24 luni, iar riscul de fracturi noi vertebrale va creşte.
c. Întreruperea tratamentului cu denosumab, în cazul unor reacţii adverse sau ameliorării semnificative a riscului de fractură se va face la recomandarea medicului specialist, cu recomandarea continuării tratamentului minim 1 an cu bifosfonat cu remanenţă osoasă mare, pentru a evita creşterea riscului de fracturi la întreruperea tratamentului cu denosumab.

VII. Monitorizare

a. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament): evaluare DXA la 2 ani sau la recomandarea medicului curant;
b. Analize biochimice: calcemie, fosfatemie, creatinină/clearance creatinină, la 6 luni.

VIII. Medicii prescriptori

Iniţierea şi continuarea se face de către medici cu specialitatea endocrinologie, reumatologie, medicină fizică şi de reabilitare.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 313 cod (M05BX04): DCI DENOSUMAB (XGEVA)

1. **Indicația terapeutică(face obiectul unui contract cost volum):**

Denosumab (Xgeva) este indicat pentru prevenirea evenimentelor asociate sistemului osos (*fractură pe os patologic, necesitatea radioterapiei la nivel osos, compresie a nervului periferic la nivelul coloanei vertebrale* sau *intervenție chirurgicală la nivel osos*) la adulți cu afecțiuni neoplazice maligne, în stadiu avansat, cu interesare osoasă (prezenta determinărilor secundare osoase).

2. **Criterii de includere:**
   - Vârstă **peste 18 ani**;
   - **ECOG 0-2**, însă medicamentul poate fi prescris in situații particulare, pentru ***pacienți cu ECOG 3-4***, la care beneficiul tratării uneia dintre indicațiile mai sus menționate, depășește eventualele riscuri.
   - **diagnostic de metastaze (determinări secundare) osoase** secundare tumorilor maligne solide sau hematopatiilor maligne (ex: mielom multiplu).

3. **Criterii de excludere/întrerupere:**
   - Hipocalcemie netratată, **severă**
   - Leziuni de **chirurgie dentară / orală nevindecate** sau alte leziuni inflamatorii sever la acest nivel (va fi apreciat de către medicul curant raportul beneficii / riscuri – este ***mai mult o atenționare decât un criteriu de excludere***).
   - **Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă** sau la oricare din **excipienți** - afecțiuni ereditare rare (dar cunoscute la un anumit pacient) de intoleranță la fructoză.
   - **Sarcină** sau **alăptare**
   - Pacienții la care se suspicionează o ***fractură femurală atipică*** trebuie luată în considerare ***întreruperea tratamentului cu denosumab*** si obligatoriu va urma o ***evaluare multidisciplinara***, medic curant oncolog împreună cu, cel puțin, medici specialiști ortopedie si radioterapie.

4. **Durata tratamentului:**

Indefinit, atâta timp cat raportul beneficiu / risc este favorabil.

Progresia bolii de baza (a cancerului solid sau hematologic) nu trebuie sa reprezinte un motiv de întrerupere a tratamentului cu denosumab.

Eficacitatea denosumab a fost demonstrata si la pacienții care au prezentat evenimente asociate sistemului osos, pentru prevenirea evenimentelor subsecvente.

5. **Modalitate de administrare:**

Doza recomandată este de **120 mg** administrată sub forma unei **injecții subcutanate unice**, o dată ***la fiecare 4 săptămâni*** la nivelul coapsei, abdomenului sau a porțiunii superioare a brațului**. Suplimentarea cu** cel puțin ***500 mg calciu*** și ***400 UI vitamină D*** zilnic este necesară la toți pacienții, cu excepția cazului în care este prezentă hipercalcemia.

6. **Monitorizare:**
   - **<u>Imagistic:</u>** prin examen CT/RMN sau scintigrafie (are dezavantajul de a nu se putea repeta de foarte multe ori)
   - **<u>Biologic</u>**: cel puțin ***hemoleucograma, calcemia, fosfataza alcalina, creatinina*** – se recomanda a fi efectuate lunar, înainte de fiecare noua administrare a denosumab. Orice alta analiza va fi efectuata in funcție de aprecierea si la recomandarea medicului curant.
   - **<u>Evaluare stomatologica</u>**: ***inițial***, înainte de inițierea tratamentului cu denosumab, apoi ulterior, periodic – la recomandarea medicului curant (***la 3 – 6 sau 12 luni, in funcție de particularitățile pacientului respectiv si evoluția afecțiunii oncologice***)

Iniţierea tratamentului/unei cure noi de tratament ***trebuie întârziata la pacienții cu leziuni deschise ale țesuturilor moi sau ale cavității bucale nevindecate***.

In evaluarea riscului pentru dezvoltarea **Osteo-necrozei de mandibula (ONM) sau maxilar** trebuie luați în considerare următorii ***factori de risc***:

- prezenta cancerului,
- comorbidități (de exemplu anemie, coagulopatii, infecţii),
- fumatul,
- tratamente sistemice concomitente: corticosteroizi, chimioterapie, inhibitorii angiogenezei
- radioterapie la nivelul capului şi gâtului,
- igienă orală precară,
- boală periodontală,
- proteză mobilă ajustată incorect,
- afecţiuni dentare preexistente,
- proceduri dentare invazive (cum ar fi extracţiile dentare).

Posibilitatea apariției **osteonecrozei canalului auditiv extern** trebuie luată în considerare la pacienții tratați cu denosumab care prezintă simptome auriculare, inclusiv infecţii cronice la nivelul urechii.

7. **Prescriptori:** Iniţierea tratamentului si continuarea acestuia vor fi efectuate de către medicii din specialitatea oncologie medicală sau hematologie.”

DCI BUROSUMABUM

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 218 cod (M05BX05): DCI BUROSUMABUM

INTRODUCERE

Rahitismul este o afecțiune specifică perioadei de creștere, fiind caracterizat prin afectarea mineralizării la nivelul cartilajului de creștere, ceea ce conduce la deformări osoase, scăderea rezistenței osului, statură mică. Diagnosticul se pune clinic și radiologic, pe baza modificărilor specifice.

Rahitismele hipofosfatemice sunt forme etiologice rare și în această categorie intră **rahitismele dobândite** prin pierderile urinare de fosfor din cadrul tubulopatiilor complexe (ex. Sindromul Fanconi), precum și **formele genetice** de rahitism hipofosfatemic (RHF), dintre care cea mai frecventă este prin mutația genei PHEX, situată pe cromozomul X (RHF X-linkat).

RHF X-linkat se caracterizează prin creșterea nivelelor de FGF-23 (factorul 23 de creștere a fibroblaștilor sintetizat la nivelul osteoblastelor și osteocitelor) datorită scăderii inactivării sale, ceea ce conduce la creșterea eliminărilor urinare de fosfor (hiperfosfaturie), hipofosfatemie, scăderea hidroxilării în poziția 1 α a 25 OH vitaminei D (cu scăderea absorbției fosforului seric și accentuarea consecutivă a hipofosfatemiei), hiperparatiroidism secundar.

Terapia convențională a RHF presupune utilizarea analogilor activi (1 α hidroxilați sau 1,25 dihidroxilați) ai vitaminei D administrați în 1 - 2 prize zilnice, respectiv administrarea sărurilor de fosfor în 3 - 6 prize zilnice; formele severe de rahitism, necontrolate terapeutic, necesită corecții chirurgicale ale deformărilor membrelor inferioare prin tehnici de osteotomie sau prin ghidarea creșterii prin hemiepifiziodeză.

Burosumab este un anticorp monoclonal (IgG1) uman recombinant, care se leagă de FGF23 și inhibă activitatea acestuia. Prin inhibarea FGF23, burosumabul crește reabsorbția tubulară renală a fosfatului și crește concentrația serică de 1,25-(OH)2 vitamina D.

Indicație terapeutică (face obiectul unui contract cost -volum): Burosumab este indicat pentru tratamentul hipofosfatemiei X-linkate (HXL) la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani cu evidențe radiografice de boală osoasă, și la adulți.

A. TRATAMENTUL CU BUROSUMAB LA PACIENȚII ÎNTRE 1-17 ANI

1.A) Scopul tratamentului la pacienți cu vârsta de minim 1 an al căror schelet este încă în etapa de creștere

Scopul tratamentului este de a îmbunătăți creșterea, de a preveni diformitățile scheletale și de a reduce durerea, de a îmbunătăți mineralizarea dinților și de a scădea complicațiile asociate bolii (deformările și durerile articulare, abcesele dentare, tulburările de auz).

1.B) Scopul tratamentului la pacienții cu vârsta de maxim 17 ani al căror schelet și-a încheiat etapa de creștere

Scopul tratamentului este de a corecta hipofosfatemia, reducerea remodelării osoase, a frecvenței fracturilor și de a ameliora durerile osoase, promovarea sănătății orale.

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU BUROSUMAB

1.A) Tratamentul la pacienți cu vârsta de minim 1 an al căror schelet este încă în etapa de creștere

Următoarele criterii de includere trebuie îndeplinite concomitent:

1) **Copiii cu vârsta de minim 1 an al căror schelet este încă în etapa de creștere** (definită ca viteza de creștere de minim 2 cm/an și/sau vârsta osoasă de maxim 14 ani la sexul feminin și respectiv 16 ani la sexul masculin**), care îndeplinesc criteriile clinice, biologice și radiologice de rahitism hipofosfatemic,** definite conform anexelor 1–3.

2) **Istoricul familial de RHF X-linkat și/sau confirmare genetică (identificarea mutațiilor genei PHEX).**

   Dacă analiza moleculară nu este disponibilă, în judecata indicației terapeutice trebuie luate în considerare următoarele aserțiuni:

   (1) valoare crescută a FGF23 este sugestivă pentru diagnostic în condițiile în care sunt excluse alte cauze **dobândite** de hipofosfatemie (necesită evaluarea prezenței în urină a glucozei, aminoacizilor, acidului uric, proteinuriei cu masă moleculară mică);
   (2) transmiterea tată-fiu, hipercalciuria sau debutul simptomatologiei după vârsta de doi ani sugerează forma autozomal dominantă de rahitism hipofosfatemic sau osteomalacie indusă tumoral;
   (3) coexistența osteosclerozei severe, a craniosinostozei, a metacarpienelor mâini scurte și late, a calcificărilor arteriale, a calcificărilor ligamentului longitudinal posterior (spinal) sau a pseudoxantoma elasticum sugerează forma autozomal recesivă de rahitism hipofosfatemic;
   (4) coexistența petelor cafe au lait sau istoricul sindromic sugestiv pune diagnosticul de rahitism hipofosfatemic din sdr. Mc Cune Albright sau neurofibromatoză și nu se încadrează în indicațiile.

3) **Răspunsul nesatisfăcător la terapia convențională** (analogi activi de vitamina D și suplimentare cu săruri de fosfor), definit ca (alternativ sau concomitent):
   (1) Viteză de creștere staturală sub -2 DS/an pentru vârstă și sex sau viteză de creștere sub 4 cm/an la copiii cu vârste între 4 - 8 ani după un an de terapie convențională menținerea unei viteze de creștere similare cu cea pretratament după un an de terapie convențională,

   și/sau
   (2) Persistența modificărilor radiologice de rahitism - definită ca persistența unui RSS de minim 2 după un an de terapie convențională (anexa 3),

   și/sau
   (3) Necesitatea corecției chirurgicale a deformărilor membrelor inferioare după consultarea cu medicul chirurg ortoped pediatru cu expertiză în diagnosticul, monitorizarea și terapia ortopedică a deformărilor membrelor inferioare și/sau rahitismului hipofosfatemic,

   și/sau
   (4) Hiperparatiroidismul secundar persistent concomitent cu valori persistent crescute ale fosfatazei alcaline (la minim două evaluări biologice succesive la interval de 6 luni).

Sau:

3') Intoleranța/reacțiile adverse ale terapiei convenționale:

(1) Simptomatologie digestivă (dureri abdominale, greață, vărsături),

și/sau

(2) Apariția nefro-calcinozei.

Sau:

3'')Lipsa de aderență la terapia convențională, în condițiile asigurării unei monitorizări adecvate.

Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu burosumab

(evaluări nu mai vechi de 1 săptămână, ** evaluări nu mai vechi de 3 luni)*

a) **criterii antropometrice (greutate, înălțime, talie șezândă sau raport vertex-pube/pube-sol, perimetru cranian, formă particulară a capului) + semne clinice de rahitism (genu varum/genu valgum etc.) + măsurarea distanței intercondilare în genu varum, respectiv intermaleolare în genu valgum (ref biblio) + evaluare clinică generală (inclusiv tensiunea arterială). Standardele antropometrice recomandate pentru înălțime sunt curbele sintetice pentru România (Pascanu I și colab).
b) ** radiografie pumn comparativ și radiografie membre inferioare (ortoleg: bazin, femur, genunchi, gambă, gleznă) pe baza cărora se va calcula scorul de severitate a rahitismului(RSS), conform anexei 3.
c) *calcemie, albuminemie, fosfatemie, fosfatază alcalină (investigații efectuate a jeun sau la minim 4 ore de la ultima masă - valorile scăzute ale fosfatemiei sunt criteriu obligatoriu pentru inițierea terapiei cu burosumab.
d) *calciurie, fosfaturie, creatinină în urina pe 24 ore la copii mai mari de 3 ani, respectiv calciu, fosfor, creatinină în spotul de urină la copii sub 3 ani.
e) dozare PTH, 25 OH vitamina D, 1,25 (OH)2 vitamina D în cazuri selecționate.

f) dozare FGF23 - în cazuri selecționate - vezi criterii de includere punctul 2 sau testarea mutației PHEX în mod specific pentru cazurile de pacienți de novo fără istoric familial de HXL.

1.B) Tratamentul la pacienții cu vârsta de maxim 17 ani, al căror schelet și-a încheiat etapa de creștere

1.B.1 Continuarea tratamentului la pacienții cu hipofosfatemie X linkată diagnosticată în copilărie/perioda de crestere și al căror tratament a fost inițiat conform protocolului prezent.

Sau

1.B.2. Pacienți cu hipofosfatemie X linkată nou diagnosticată, care îndeplinesc următoarele criterii:

(1) Statură mică, istoric de deformări ale membrelor și /sau semne clinice sau radiologice de osteomalacie (pseudofracturi, artroza precoce la nivelul coloanei vertebrale, șoldului sau genunchilor și entezopatii).
(2) Criterii biologice:
  (a) Hipofosfatemie,
  (b) Calcemie normală/low normal,
  (c) Rată de reabsorbție tubulară a fosfatului sub 90%*),
  (d) Valori crescute ale fosfatazei alcaline specific osoase ,
  (e) Valori normale/ușor crescute ale PTH,
  (f) Valori normale ale 25 (OH) vitaminei D,
  (g) Valori la limita inferioară/reduse ale 1,25 (OH)2 vitamina D,
  (h) Valoare crescută/la limita superioară a FGF2.

(3) ±Istoricul familial de RHF X-linkat și/sau confirmare genetică (identificarea mutațiilor genei PHEX).
(4) Răspunsul nesatisfăcător după 1 an de terapie convențională (analogi activi de vitamina D și suplimentare cu săruri de fosfor), definit ca persistența simptomelor și semnelor de osteomalacie (dureri musculoscheletale, pseudofracturi, abcese dentare), necesar de intervenții chirurgicale ortopedice sau stomatologice, evidență biochimică de osteomalacie cu creșterea fosfatazei alcaline specific osoase sau intoleranță la terapia convențională,

Sau

(4') Intoleranța/reacțiile adverse ale terapiei convenționale,

Sau

(4'') Lipsa de aderență la terapia convențională în condițiile asigurării unei monitorizări adecvate.

Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu burosumab (evaluări nu mai vechi de 3 luni)

a) criterii antropometrice (greutate, înălțime) + semne clinice de rahitism (genu varum/genu valgum etc.) + măsurarea distanței intercondilare în genu varum, respectiv intermaleolare în genu valgum (ref biblio) + evaluare clinică generală (inclusiv tensiunea arterială)

b) radiografie membre inferioare (ortoleg: bazin, femur, genunchi, gambă, gleznă)

c) ecografie renală

d) calcemie, albuminemie, fosfatemie, creatinină serică, fosfatază alcalină/fosfatază alcalină osoasă (investigații efectuate a jeun sau la minim 4 ore de la ultima masă - valorile scăzute ale fosfatemiei sunt criteriu obligatoriu pentru inițierea terapiei cu burosumab

e) calciurie, fosfaturie, creatinină în urina pe 24 ore

f) dozare PTH, 25 OH vitamina D, 1,25 (OH)2 vitamina D în cazuri selecționate

g) dozare FGF23 - în cazuri selecționate - vezi criterii de includere punctul 2 sau testarea mutației PHEX în mod specific pentru cazurile de pacienți de novo fără istoric familial de HXL,

h) ortopantomogramă la adolescentii cu abcese dentare recente.

SCHEMA TERAPEUTICĂ PENTRU BUROSUMAB (INIȚIERE ȘI MONITORIZARE)

Considerații generale

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic endocrinolog sau pediatru cu experiență în tratamentul pacienților cu boli osoase metabolice dintr-o clinică universitară numit evaluator.

Administrarea pe cale orală a fosfatului și analogilor de vitamina D trebuie încetată cu 1 săptămână înainte de inițierea tratamentului. La momentul inițierii, concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie să fie sub intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă.

Doze

Doza inițială recomandată este de 0,8 mg/kg de greutate corporală, administrată la interval de două săptămâni. Dozele trebuie rotunjite la cel mai apropiat multiplu de 10 mg. Doza maximă este de 90 mg**.**

Ajustarea dozelor de terapie se va face astfel:

După inițierea tratamentului cu burosumab și la fiecare modificare a dozei se va doza fosfatemia serică la 4 săptămâni de la administrarea dozei. În cazul în care concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar se încadrează în intervalul valorilor de referință*) pentru vârsta respectivă, trebuie menținută aceeași doză.

În cazul în care concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar este sub intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă, doza poate fi crescută treptat, cu cel mult 0,4 mg/kg, la 4 săptămâni, până la o doză maximă de 2,0 mg/kg (doză maximă de 90 mg).

În cazul în care concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar este peste intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă, următoarea doză nu trebuie administrată, iar concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie reevaluată în decurs de 4 săptămâni.

Pacientul trebuie să aibă o valoare a concentrației serice a fosfatului în condiții de repaus alimentar sub intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă pentru a reîncepe administrarea burosumabului, la aproximativ jumătate din doza anterioară (rotunjire la cel mai apropiat multiplu de 10 mg).

Doza de burosumab nu trebuie ajustată cu o frecvență mai mare decât la interval de 4 săptămâni.

**) Pentru prevenirea mineralizărilor ectopice se va menține fosfatemia la limita inferioară a normalului.*

PARAMETRII DE EVALUARE MINIMĂ ȘI OBLIGATORIE PENTRU MONITORIZAREA TRATAMENTULUI CU BUROSUMAB

Clinic

Aceeași parametri cu cei de la inițiere - la interval de 6 luni

Paraclinic și explorări complementare

	3 luni	6 luni	Anual
Fosfatemia	**la 14 zile** după inițiere și la fiecare modificare a dozei; **la 4 săptămâni** în lunile 2 - 3 de tratament; **la interval de 3 luni** după atingerea unor doze constante de burosumab (doze nemodificate timp de 3 luni succesive)		
Calcemie	+		
Calciurie, fosfaturie, creatinină urinară, pe baza cărora se va calcula RFG, respectiv raport calciu/ creatinină în spotul de urină	+		
Fosfatază alcalină	+		
PTH	+		
1,25 $(OH)_2$ D		+	
25OHD			+
Radiografie pumn comparativ și radiografie membre inferioare (ortoleg sau radiografie genunchi)			+ sau la nevoie (dureri articulare, recomandare ortoped)
Ecografie renală		în primul an de tratament	după primul an de terapie
Consult stomatologic		+	
Consult ortopedic			+ sau la nevoie (dureri articulare/accentuarea

			deformărilor la evaluări clinice periodice

- Ecografie cardiacă dacă valorile TA sunt > percentila 95 pentru vârstă, talie, sex
- Examen FO și RMN cerebral - în caz de formă anormală a extremității cefalice (craniosinostoză), cefalee persistentă/alte semne de HTIC, scăderea performanțelor școlare
- Examen ORL și audiogramă la nevoie

CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU VÂRSTA ÎNTRE 1-17 ANI DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU BUROSUMAB

I. Evaluarea și reevaluarea pacienților se face de către un medic endocrinolog sau pediatru cu experiență în tratamentul pacienților cu boli osoase metabolice dintr-o clinică universitară numit evaluator. Acesta va colabora la nevoie în decizia terapeutică (inițiere și monitorizare) cu un medic ortoped pediatru de asemenea cu expertiză în diagnosticul, monitorizarea și terapia ortopedică a deformărilor membrelor inferioare și/sau rahitismului hipofosfatemic.

II. Criterii de apreciere a eficienței terapiei:

A. La pacienții cu vârsta de minim 1 an al căror schelet este încă în creștere

În cursul primului an de terapie
- îmbunătățirea vitezei de creștere staturală (cu minim 2 cm/an)
- Normalizare valori fosfor
- Normalizare valori fosfatază alcalină
- Îmbunătățire scor radiologic rahitism la 52 săptămâni

B. La pacienții de maxim 17 ani al căror schelet si-a încheiat etapa de creștere
- Normalizare valori fosfor
- Normalizare valori fosfatază alcalină

III. Situații de oprire definitivă a tratamentului pentru promovarea creșterii
- Refuzul părinților, al susținătorilor legali sau al copilului peste 12 ani sau
- Complianță inadecvată sau
- Apariția de reacții adverse grave sau contraindicații ale tratamentului - pe parcursul terapiei

<u>PRESCRIPTORI</u>:

După atingerea dozei eficiente (minim 3 luni de la inițierea terapiei) pe baza scrisorii medicale din centrele mai sus menționate, medici endocrinologi sau pediatrii cu atestat de endocrino-pediatrie din teritoriu pot continua prescripția. Aceștia vor asigura supravegherea evoluției clinice a pacientului (inclusiv reacții adverse), vor efectua ajustarea dozei la valorile fosfatemiei (consult cu medicul evaluator), vor monitoriza corectitudinea administrării și a complianței între evaluări.

B. TRATAMENTUL CU BUROSUMAB LA ADULȚI

SCOPUL TRATAMENTULUI

La adulți, scopul tratamentului este de a corecta hipofosfatemia, reducerea remodelării osoase, a frecvenței fracturilor și de a ameliora durerile osoase, promovarea sănătății orale.

CRITERII DE INCLUDERE IN TRATAMENTUL CU BUROSUMAB

1. Continuarea tratamentului la adulți cu hipofosfatemie X linkată diagnosticată până la vârsta de 17 ani al căror tratament a fost inițiat conform protocolului.

Sau

2. Adulți cu hipofosfatemie X linkată nou diagnosticată, care îndeplinesc următoarele criterii:

   a. Statură mică, istoric de deformări ale membrelor și /sau semne clinice sau radiologice de osteomalacie (pseudofracturi, artroza precoce la nivelul coloanei vertebrale, șoldului sau genunchilor și entezopatii)

   b. **Criterii biologice**
      - Hipofosfatemie
      - Calcemie normală/low normal
      - Rată de reabsorbție tubulară a fosfatului sub 90%*)
      - Valori crescute ale fosfatazei alcaline specific osoase
      - Valori normale/ușor crescute ale PTH
      - Valori normale ale 25 (OH) vitaminei D
      - Valori la limita inferioară/reduse ale 1,25 $(OH)_2$ vitamina D
      - Valoare crescută/la limita superioară a FGF23

   c. **<u>±Istoricul familial de RHF X-linkat și/sau confirmare genetică (identificarea mutațiilor genei PHEX)</u>**

   d. **<u>Răspunsul nesatisfăcător după 1 an de terapie convențională</u>** (analogi activi de vitamina D și suplimentare cu săruri de fosfor), definit ca persistența simptomelor și semnelor de osteomalacie (dureri musculoscheletale, pseudofracturi, abcese dentare), necesar de intervenții chirurgicale ortopedice sau stomatologice, evidență biochimică de osteomalacie cu creșterea fosfatazei alcaline specific osoase
   sau
   d') Intoleranță la terapia convențională
   sau
   d'') Lipsa de aderență la terapia convențională în condițiile asigurării unei monitorizări adecvate.

Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu burosumab (evaluări nu mai vechi de 3 luni)

a) criterii antropometrice (greutate, înălțime) + semne clinice de rahitism (genu varum/genu valgum etc.) + măsurarea distanței intercondilare în genu varum, respectiv intermaleolare în genu valgum (ref biblio) + evaluare clinică generală (inclusiv tensiunea arterială)
b) radiografie membre inferioare (ortoleg: bazin, femur, genunchi, gambă, gleznă)
c) ecografie renală
d) calcemie, albuminemie, fosfatemie, creatinină serică, fosfatază alcalină/fosfatază alcalină osoasă (investigații efectuate a jeun sau la minim 4 ore de la ultima masă - valorile scăzute ale fosfatemiei sunt criteriu obligatoriu pentru inițierea terapiei cu burosumab
e) calciurie, fosfaturie, creatinină în urina pe 24 ore
f) dozare PTH, 25 OH vitamina D, 1,25 (OH)2 vitamina D în cazuri selecționate
g) dozare FGF23 - în cazuri selecționate - vezi criterii de includere punctul 2 sau testarea mutației PHEX în mod specific pentru cazurile de pacienți de novo fără istoric familial de HXL,
h) ortopantomogramă la adulții cu abcese dentare recente

SCHEMA TERAPEUTICĂ PENTRU BUROSUMAB (INIȚIERE ȘI MONITORIZARE)

Considerații generale

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic endocrinolog dintr-o clinică universitară numit **evaluator**.

Administrarea pe cale orală a fosfatului și analogilor de vitamina D trebuie încetată cu 1 săptămână înainte de inițierea tratamentului. La momentul inițierii, concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie să fie sub intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă.

Doze

Doza inițială recomandată la adulți este de 1,0 mg/kg de greutate corporală, rotunjită la cel mai apropiat multiplu de 10 mg, până la doza maximă de 90 mg, administrată la interval de 4 săptămâni.

După inițierea tratamentului cu burosumab, concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie măsurată la interval de 2 săptămâni în prima lună de tratament, la interval de 4 săptămâni în următoarele 2 luni și ulterior după caz. Concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie măsurată la 2 săptămâni după administrarea dozei anterioare de burosumab. În cazul în care concentrația serică a fosfatului se încadrează în intervalul normal, trebuie menținută aceeași doză *

**) Pentru prevenirea mineralizărilor ectopice se va menține fosfatemia la limita inferioară a normalului.*

Reducerea dozei

În cazul în care concentrația serică a fosfatului depășește limita superioară a intervalului normal, următoarea doză nu trebuie administrată, iar concentrația serică a fosfatului trebuie reevaluată în decurs de 2 săptămâni. Pacientul trebuie să aibă o valoare a concentrației serice a fosfatului sub intervalul normal înainte de a reîncepe administrarea burosumabului. Atunci când concentrația serică a fosfatului este sub intervalul normal, tratamentul poate fi reluat la jumătate din doza inițială, până la o doză maximă de 40 mg la interval de 4 săptămâni. Concentrația serică a fosfatului trebuie reevaluată la 2 săptămâni după orice modificare a dozei. Doza de burosumab nu trebuie ajustată cu o frecvență mai mare decât la interval de 4 săptămâni.

PARAMETRII DE EVALUARE MINIMĂ ȘI OBLIGATORIE PENTRU MONITORIZAREA TRATAMENTULUI CU BUROSUMAB

Clinic

- Aceeași parametri cu cei de la inițiere – la 6-12 luni

Paraclinic și explorări complementare

	3 luni	6 luni	Anual
Fosfatemia	**la 14 zile** după inițiere și la fiecare modificare a dozei; **la 4 săptămâni** în lunile 2 - 3 de tratament; **la interval de 3 luni** după atingerea unor doze constante de burosumab (doze nemodificate timp de 3 luni succesive)		
Calcemie	+		
Calciurie, fosfaturie, creatinină urinară, pe baza cărora se va calcula RFG, respectiv raport calciu/ creatinină	+		
Fosfatază alcalină	+		
PTH	+		
1,25 $(OH)_2$ D		+	
25OHD			+
Ecografie renală			+
Consult stomatologic			La nevoie
Consult ortopedic			+ sau la nevoie (dureri articulare/accentuarea deformărilor la evaluări clinice periodice

- Ecografie cardiacă dacă apare HTA
- Examen ORL și audiogramă la nevoie

CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA ADULȚILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU BUROSUMAB

1. Evaluarea și reevaluarea pacienților se face de către un medic endocrinolog dintr-o clinică universitară numit evaluator. Acesta va colabora la nevoie în decizia terapeutică (inițiere și monitorizare) cu un medic ortoped de asemenea cu expertiză în diagnosticul, monitorizarea și terapia ortopedică a deformărilor membrelor inferioare și/sau rahitismului hipofosfatemic.

2. Criterii de apreciere a eficienței terapiei:
- Normalizare valori fosfor
- Normalizare valori fosfatază alcalină
- Ameliorarea simptomatologiei reprezentată de dureri osoase, abcese dentare, apariția de noi psedofracturi

3. Situații de oprire definitivă a tratamentului:
- Complianță inadecvată sau
- Apariția de reacții adverse grave sau contraindicații ale tratamentului - pe parcursul terapiei

PRESCRIPTORI:

După atingerea dozei eficiente (minim 3 luni de la inițierea terapiei) pe baza scrisorii medicale din centrele mai sus menționate, medici endocrinologi din teritoriu pot continua prescripția. Aceștia vor asigura supravegherea evoluției clinice a pacientului (inclusiv reacții adverse), vor efectua ajustarea dozei la valorile fosfatemiei (consult cu medicul evaluator), vor monitoriza corectitudinea administrării și a complianței între evaluări.

Anexa 1
CRITERII CLINICE DE DIAGNOSTIC RHF
- Semne clinice de rahitism afectând îndeosebi membrele inferioare (deformare în var/valg), mai ales când au apărut în pofida terapiei profilactice cu vitamina D și calciu.
- Statură mică
- Mers cu baza de susținere largă
- Abcesele dentare recurente, mai ales cele apărute în perioada micii copilării

Anexa 2
CRITERII BIOLOGICE DE RHF
- Calcemie normală/low normal
- Hipofosfatemie
- Rată de reabsorbție tubulară a fosfatului sub 90%*)
- Valori crescute ale fosfatazei alcaline
- Valori normale/ușor crescute ale PTH
- Valori normale ale 25 (OH) vitaminei D
- Valori la limita inferioară/reduse ale 1,25 $(OH)_2$ vitamina D

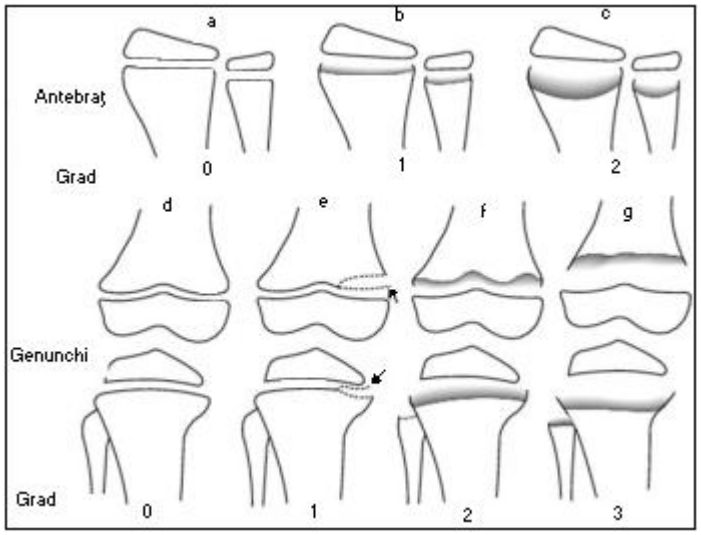
*) Se vor exclude cazurile dobândite de fosfaturie prin evaluarea prezenței în urină a glucozei, aminoacizilor, acidului uric, proteinuriei cu masă moleculară mică

Rata de reabsorbție a fosfatului = 1 - (Ur Ph x PlCr)/(UrCr x PlPh)) X 100

Anexa 3

CRITERII RADIOLOGICE DE RAHITISM - scor Thacher (RSS) - apreciază severitatea rahitismului la nivelul articulației pumnului și a genunchiului (total maxim posibil - 10, maxim pumn = 4, maxim genunchi = 6).

Definiție grad rahitism radius și ulnă	
0	Platou de creștere normal, fără semne de rahitism
0,5	Hiperlucența marginii metafizei, fără neregularități sau deformări
1	Platou de creștere lățit, margine metafizară neregulată, dar fără deformare concavă
1,5	Concavitate metafizară parțială sau neregularități parțiale ale marginilor metafizare
2	Deformarea concavă a metafizei, cu margini neregulate
Se însumează punctaj ulnă și punctaj radius (total maxim = 4 puncte)	
Definiție grad rahitism femur și tibie	
0	Platou de creștere normal, fără semne de rahitism
1	Hiperlucența parțială, marginea netă a metafizei vizibilă
2	Hiperlucența parțială, dispariția marginii nete a metafizei
3	Hipertransparență completă, epifizele apar larg depărtate de metafiza distală
Scorul se multiplică cu 0,5 dacă este afectat doar un condil sau mai puțin de ½ din suprafața platoului	
Scor genunchi = grad femur X factor de multiplicare + grad tibie X factor de multiplicare (total maxim = 10 puncte)	



”

DCI ACIDUM HIALURONICUM

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 286 cod (M09AX01): DCI ACIDUM HIALURONICUM

Boala artrozică include un *grup heterogen de afecțiuni*, care prezintă simptome și semne articulare comune, asociate cu defecte în integritatea cartilajului articular și modificări osoase hipertrofice marginale. *Procesul patogenic afectează întreaga articulație:* cartilajul, sinoviala, osul subcondral, structurile capsulo-ligamentare, dar și musculatura peri-articulară, iar degradarea acestor structuri conduce la o insuficiență a întregii articulații. Artroza constituie principala cauză de limitare a activităţii cotidiene, dar şi de handicap fizic, generând un impact major pentru indivizi, serviciile de sănătate şi societate: 80% dintre artrozici prezintă un grad de limitare al mobilităţii, iar 25% dintre aceştia nu-şi pot îndeplini nici măcar activităţile cotidiene, boala afectând major calitatea vieţii pacienţilor suferinzi de artroză.

Gonartroza sau artroza genunchiului este extrem de frecventă și este principală cauză de deficit funcțional la nivelul membrului inferior. Cel mai frecvent sunt afectate atât articulația femuro-patelară cât și articulația tibio-femurală medială, afectarea izolată a articulației tibio-femurale laterale fiind mai rară. Durerea este de departe principala manifestare a gonartrozei, ea se caracterizează prin aceea că se agravează odată cu utilizarea articulației, fiind ameliorată de repaus.

Scopurile tratamentului gonartrozei includ controlarea durerii articulare, reducerea dizabilității secundare artralgiei și ameliorarea calității vieții.

I. Indicația terapeutica :

Acidul hialuronic cu administrare intraarticulara este indicat în gonartroză pentru ameliorarea de durata a durerii, la pacientii adulti.

II. Criterii de includere:

pacienți adulti diagnosticați cu gonartroză, care prezinta durere articulara semnificativa.

III. Criterii de excludere:

- stadiile avansate de gonartroză, cu indicatie chirurgicala
- afecțiuni reumatismale inflamatorii active, interesand articulatia genunchiului
- infecții cutanate sau de parti moi la nivelul genunchiului, infectii articulare, stări septice,
- alte leziuni cutanate la nivelul genunchiului
- tratament anticoagulant
- tratament cu acid hialuronic intraarticular în ultimele 6 luni.

IV. Tratament (doze, mod de administrare)

Conţinutul unui flacon (20 mg/2 ml) sau al unei seringi pre-umplute (20 mg/2 ml) trebuie injectat strict intrarticular la nivelul genunchiului afectat, o dată pe săptămână, timp de 5 săptămâni consecutiv(1 ciclu de tratament=5 administrari), utilizându-se o tehnică aseptica de injectare. Ciclul de tratament poate fi repetat la intervale de cel puţin 6 luni.

Înainte de administrarea Acidului hialuronic, dacă este prezent lichid articular, acesta trebuie aspirat prin artrocenteză si examinat cu atenţie, pentru a exclude infecţiile bacteriene.

Dacă pacientul prezintă dureri în timpul injectării procedura trebuie întreruptă. Pacientul trebuie sfătuit să nu solicite genunchiul tratat în primele 48 ore după injecţie, evitând orice activitate fizica dificilă sau prelungită. Ulterior, pacienţii îşi pot relua treptat activitatea până la nivelul normal.

V. Contraindicatii

Hipersensibilitate la hialuronatul de sodiu sau la oricare dintre excipienţii preparatului.

VI. Atentionari si precautii speciale pentru utilizare

Este necesară respectarea unei tehnici corecte de injectare intraarticulară, care trebuie să se desfăşoare în condiţii de asepsie, pentru evitarea apariţiei infecţiei la locul de injectare. O atenţie specială trebuie acordată în cazul pacienţilor cu semne de infecţie în apropierea locului de injectare, pentru evitarea apariţiei artritei bacteriene. Produsul se utilizează numai dacă soluţia este clară. Nu se utilizează concomitent cu dezinfectante care conţin săruri cuaternare de amoniu, deoarece acidul hialuronic poate precipita în prezenţa acestora. Se poate folosi concomitent cu corticosteroizi administrati intra-articular.

VII. Monitorizarea tratamentului

Pacientul trebuie monitorizat pentru evaluarea eficientei terapeutice si aparitia unor efecte adverse.

VIII. Criterii pentru intreruperea tratamentului

Absenta beneficiului terapeutic (ameliorarea de durata a durerii articulare asociate gonartrozei) dupa primul ciclu de tratament cu acid hialuronic intraarticular impune intreruperea tratamentului.

IX. Prescriptori

Tratamentul cu acid hialuronic administrat intraarticular se prescrie si se administreaza de catre medicii din specialitatile reumatologie, medicina fizica si reabilitare, ortopedie.”

DCI ATALUREN

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 219, cod (M09AX03): DCI ATALUREN

I. INDICAŢII TERAPEUTICE

Ataluren este indicat în tratamentul pacienţilor ambulatorii cu vârsta de 2 ani şi peste (≥ 2 ani) cu Distrofie musculară Duchenne (DMD) determinată de o mutaţie de tip nonsens la nivelul genei distrofinei. Tratamentul cu Ataluren se va adăuga tratamentului preexistent, incluzând tratamentul cu corticosteroizi, terapia fizică.

Pacienţii cu DMD, fără mutaţie nonsens, NU trebuie să primească ataluren.

Pacienţilor, părinţilor sau tutorilor legali (în funcţie de vârsta pacientului) trebuie să li se prezinte criteriile de includere şi excludere din tratamentul cu Ataluren, înainte de începerea tratamentului

II. CRITERII DE INCLUDERE*)

- VÂRSTA: pacienţi cu vârsta ≥ 2 ani;
- DIAGNOSTIC: distrofie musculară Duchenne, cauzată de o mutaţie nonsens la nivelul genei distrofinei (nmDMD) (Prezenţa unei mutaţii nonsens în gena distrofinei trebuie determinată prin testare genetică);
- ETAPA EVOLUTIVĂ: pacientul trebuie să aibă capacitate de deplasare păstrată (merge 10 paşi fără sprijin);
- CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT: tratamentul va fi început numai după ce pacienţii /părinţii sau tutorii au semnat consimţământul informat privind administrarea medicamentului, criteriile de includere, excludere şi oprire a tratamentului, precum şi acceptul de a se prezenta periodic la evaluările standardizate, înainte de începerea tratamentului.

*) Pentru includerea în programul de tratament, medicul Neurolog Pediatru sau Neurolog (pentru pacienţii peste 18 ani) va întocmi un dosar care va fi evaluat în unul dintre Centrele de expertiză (enumerate mai jos).

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- VÂRSTA: sub 2 ani;
- GREUTATEA: sub 12 kg;
- DIAGNOSTIC: pacienţi cu distrofie musculară Duchenne care nu prezintă o mutaţie nonsens (aceştia nu trebuie să primească ataluren);
- Pacienţi cu hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;
- ETAPA EVOLUTIVĂ: pacienţi cu distrofie musculară Duchenne care şi-au pierdut capacitatea de deplasare (nu merg 10 paşi fără sprijin);
- CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT: refuzul semnării de către pacienţi/părinţi, tutori a consimţământului informat privind administrarea medicamentului, criteriile de includere, excludere şi oprire a tratamentului, precum şi acceptul de a se prezenta periodic la evaluările standardizate, înainte de începerea tratamentului.

IV. CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI

- Pacient necompliant la evaluările periodice (mai puţin de 2 prezentări în Centrele de Expertiză în 14 luni);

- Capacitate vitală forţată <30% sau un scor de 6 pe scala de evaluare a membrelor superioare Brooke. Urmărirea pacienţilor se va face în continuare conform standardelor europene de îngrijire. Pacienţii trebuie să vină în continuare la cel puţin 2 vizite de monitorizare în Centrele de Expertiză în 14 luni;
- Renunţare a pacientului;
- Întrerupere din cauza reacţiilor adverse.

Utilizarea concomitentă a aminoglicozidelor administrate intravenos este contraindicată. Dacă este necesar tratamentul intravenos cu aminoglicozide, trebuie întrerupt tratamentul cu ataluren. Tratamentul se poate relua la 2 zile după administrarea aminoglicozidelor.

V. DOZE ŞI MOD DE ADMINISTRARE

Ataluren trebuie administrat pe cale orală în 3 doze, în fiecare zi.

Prima doză trebuie luată dimineaţa, a doua la prânz şi a treia seara. Intervalele recomandate dintre doze sunt de 6 ore între doza de dimineaţă şi cea de prânz, de 6 ore între doza de prânz şi cea de seară şi de 12 ore între doza de seară şi prima doză din ziua următoare.

Pacienţii pediatrici cu greutatea corporală ≥ 12 kg sunt trataţi conform recomandărilor de administrare a dozelor aferente intervalului de greutate corporală.

Doza recomandată este de 10 mg/kg greutate corporală dimineaţa, de 10 mg/kg greutate corporală la prânz şi de 20 mg/kg greutate corporală seara (pentru obţinerea unei **doze totale zilnice de 40 mg/kg greutate corporală**).

Ataluren este disponibil sub formă de plicuri a câte 125 mg, 250 mg sau 1 000 mg.

În tabelul de mai jos sunt informaţiile privind concentraţia (concentraţiile) de substanţă din plic care trebuie utilizată (utilizate) pentru obţinerea dozei recomandate în raport cu intervalul de greutate corporală.

Interval de greutate corporală (kg)		Număr de plicuri								
		Dimineaţa			Prânz			Seara		
		Plicuri de 125 mg	Plicuri de 250 mg	Plicuri de 1000 mg	Plicuri de 125 mg	Plicuri de 250 mg	Plicuri de 1000 mg	Plicuri de 125 mg	Plicuri de 250 mg	Plicuri de 1000 mg
12	14	1	0	0	1	0	0	0	1	0
15	16	1	0	0	1	0	0	1	1	0
17	20	0	1	0	0	1	0	0	1	0
21	23	0	1	0	0	1	0	1	1	0
24	26	0	1	0	0	1	0	0	2	0
27	31	0	1	0	0	1	0	1	2	0
32	35	1	1	0	1	1	0	1	2	0
36	39	1	1	0	1	1	0	0	3	0
40	44	1	1	0	1	1	0	1	3	0
45	46	0	2	0	0	2	0	1	3	0
47	55	0	2	0	0	2	0	0	0	1
56	62	0	2	0	0	2	0	0	1	1
63	69	0	3	0	0	3	0	0	1	1
70	78	0	3	0	0	3	0	0	2	1
79	86	0	3	0	0	3	0	0	3	1
87	93	0	0	1	0	0	1	0	3	1
94	105	0	0	1	0	0	1	0	0	2
106	111	0	0	1	0	0	1	0	1	2
112	118	0	1	1	0	1	1	0	1	2
119	125	0	1	1	0	1	1	0	2	2

Mod de administrare:

Ataluren trebuie administrat pe cale orală după amestecarea medicamentului, pentru a se obţine o suspensie, într-un lichid sau în alimente semi-solide. Plicurile trebuie deschise numai în momentul pregătirii dozei. Întregul conţinut din fiecare plic trebuie amestecat cu cel puţin 30 ml

de lichid (apă, lapte, suc de fructe) sau cu 3 linguri de aliment semi-solid (iaurt sau sos de mere). Doza pregătită trebuie omogenizată bine înainte de administrare. Cantitatea de lichid sau de aliment semi-solid poate fi crescută după preferinţa pacientului. Pacienţii trebuie să ia doza în întregime.

VI. MONITORIZAREA PACIENŢILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU ATALUREN

La includerea în Programul de tratament cu ataluren se documentează următoarele:

- Rezultatul analizei genetice care confirmă mutaţia nonsens la nivelul genei distrofinei;
- Creatinina serică, uree serică şi monitorizarea cistatinei C;
- Colesterolul total, LDL, HDL şi trigliceridele;
- Evaluare clinică conform Fişei de evaluare clinică iniţială (anexa 1).

Monitorizarea pacientului pe parcursul tratamentului cu ataluren:

- **Luna a 3-a şi a 9-a ale fiecărui an de la iniţierea tratamentului - de către medicul curant/medicul din ambulatoriul de specialitate;**
- **Luna a 6-a şi a 12-a ale fiecărui an de la iniţierea tratamentului - într-unul din Centrele de Expertiză de Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie.**

Evaluarea în cadrul monitorizării va cuprinde:

- Evaluare clinică conform fişei clinice de monitorizare (Fişa de evaluare clinică follow-up) (anexa 2) la fiecare 3 luni, conform standardului de îngrijire;
- la interval de 6 luni:
  - creatinina serică, uree serică şi monitorizarea cistatinei C;
  - tensiunea arterială sistolică şi distolică în stare de repaus la bolnavii cu nmDMD care primesc ataluren concomitent cu corticosteroizi;
  - Spirometrie (după vârsta de 6 ani în funcţie de intelect şi cooperare): cu determinarea capacității vitale forțate (FVC)
- la interval de 12 luni: colesterolul total, LDL; HDL; trigliceride.

VII. PRESCRIPTORI:

Medici din specialitatea neurologie pediatrică şi neurologie, cu experienţă în diagnosticul şi controlul terapeutic al distrofiei musculare Duchenne la copii şi adulţi.

1. Dosarul pacientului este realizat de fiecare medic prescriptor în parte. Acesta se trimite împreună cu pacientul în Centrele de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie cu experienţă în domeniul bolilor neuro-musculare, **pentru confirmarea diagnosticului de certitudine. Se completează fişa clinică iniţială (anexa 1)**.
2. Recomandarea pentru iniţierea tratamentului se face de către medicii din Centrele de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie cu experienţă în domeniul bolilor neuro-musculare, după evaluarea pacientului şi a dosarului acestuia şi după confirmarea diagnosticului. Se menţionează perioada pentru care va fi prescris tratamentul (care nu va fi mai mare de 6 luni, cu reevaluare în vederea continuării).
3. Eliberarea medicamentului se face în regim de circuit deschis, pe bază de prescripţie medicală electronică eliberată LUNAR de către medicii Neurologi Pediatri sau Neurologi (pentru pacienţii cu vârsta mai mare de 18 ani).
4. O dată la 6 luni se face evaluarea în centrul de expertiză, conform cu standardele europene de îngrijire ("standard of care"); medicul curant/din ambulatoriul de specialitate va trimite o copie a evaluării din luna a 3-a, respectiv a 9-a; Centrul de

Expertiză transmite medicului curant/din ambulatoriul de specialitate recomandarea de continuare a tratamentului pentru 6 luni sau recomandarea de întrerupere a tratamentului.

MENŢIUNE - medicul curant/din ambulatoriul de specialitate, neurolog pediatru/neurolog va monitoriza pacientul şi va păstra legătura cu familia; dacă apare un eveniment (de exemplu pierderea ambulaţiei timp de 0 - 6 luni sau un eveniment advers major sau o reacţie alergică la medicaţie - a se vedea criteriile de excludere sau de oprire a medicaţiei - va semnala acest lucru Centrului de Expertiză şi va trimite pacientul pentru oprirea tratamentului. În caz de deces al pacientului - va anunţa imediat Centrul de Expertiză.

Centre de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie

- Spitalul Clinic de Psihiatrie "Prof. Dr. Al. Obregia" Bucureşti - Secţia Clinică de Neurologie Pediatrică;
- Spitalul Clinic de Copii "Dr. V. Gomoiu" Bucureşti - Secţia Clinică de Neurologie Pediatrică;
- Spitalul Universitar de Urgenţă Bucureşti - Clinica Neurologie (pentru pacienţii ajunşi la vârsta adultă).

Dosarul de iniţiere a tratamentului va conţine următoarele documente:

- datele de identificare (copii după certificat de naştere, carte de identitate);
- referat de justificare, parafat şi semnat de medicul specialist/primar neurolog pediatru/neurolog. Referatele de justificare vor fi înregistrate la Casa de Asigurări de Sănătate, astfel încât toţi bolnavii să fie luaţi în evidenţă la nivelul CJAS;
- Formularul de verificare a criteriilor de tratament cu Ataluren;
- Consimţământul informat al părintelui (tutorelui legal) al copilului sau al bolnavului (dacă are vârsta peste 18 ani) (Anexa 4 a prezentului protocol);
- bilet de externare dintr-un Centru de Expertiză de Neurologie Pediatrică/Neurologie, care să ateste diagnosticul de Distrofie musculară Duchenne cu mutaţie nonsens;
- buletin de testare genetică care să ateste diagnosticul de distrofie musculară Duchenne cu mutaţie genetică nonsens, semnat şi parafat de un medic specialist/primar genetician;
- evaluarea capacităţii de deplasare a pacientului (conform fişei de evaluare iniţială din Programul Naţional DMD - anexa 1 a prezentului protocol);
- greutatea pacientului;
- colesterolul total, LDL, HDL, trigliceride;
- creatinina serică, uree serică şi cistatina C;
- tensiunea arterială sistolică şi diastolică în stare de repaus la bolnavii care primesc corticosteroizi.

Anexa Nr. 1

Centrul de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie
.....

Fişa clinică de evaluare iniţială în vederea includerii în tratament cu Ataluren a pacientului cu Distrofie musculară progresivă tip Duchenne/Becker

Nume	
Prenume	
Data naşterii (ZZ/LL/AAAA)	
Data evaluării (ZZ/LL/AAAA)	
Diagnostic	**☐ Distrofie musculară Duchenne (DMD)** **☐ Distrofie musculară Becker (DMB)** **☐ Distrofie musculară formă intermediară (DMI)** **☐ Necunoscut/altele (detaliere)*)**
Adresa	
Telefon, e-mail	
Nume, prenume mama	
Nume, prenume tata	
Fraţi (nume, prenume, vârstă)	
Surori (nume, prenume, vârstă)	
Arbore genealogic	
Antecedente heredocolaterale de boală musculară	**☐ Pozitive (detaliere)** **☐ Negative**
Antecedente personale fiziologice	
DPM (mers independent, dezvoltare cognitivă, limbaj, comportament)	**☐ Mers independent achiziţionat la vârsta de (luni): .....** **☐ Dezvoltare cognitivă în prezent: ☐ N; ☐ Anormală** **☐ Limbaj receptiv în prezent: ☐ N; ☐ Anormal** **☐ Limbaj expresiv în prezent: ☐ N; ☐ Anormal** **☐ Comportament în prezent: ☐ N; ☐ Anormal**
Vârsta la diagnostic	
Instituţia unde a fost diagnosticat	

*) copil cu hipercreatinkinazemie, confirmat genetic cu mutaţie nonsens, vârstă mică, incert din punct de vedere al evoluţiei clinice în acest moment

ISTORIC ŞI INFORMAŢII CLINICE NECESARE

- motivul prezentării la medic:
- elementele de debut pot fi:

Caracteristici clinice	DA	NU
Deficit muscular		
Hipertrofie musculară		
Mers pe vârfuri		
Mialgii/crampe		
Mioglobinurie		
Disfuncţii cognitive		
Întârziere în DPM		
CK crescute, asimptomatic		

Complicaţii la anestezie		
Diagnostic prenatal		

- status-ul tratamentului cortizonic:
  ☐ da, primeşte tratament în prezent (detaliere la sfârşitul documentului)
  ☐ nu în prezent, dar a primit tratament cortizonic în trecut
  ☐ niciodată
  ☐ necunoscut
- afectare cardiacă
  ☐ da, fără alte detalii (de la vârsta de .....)
  ☐ aritmie sau blocuri de conducere (de la vârsta de .....)
  ☐ cardiomiopatie (de la vârsta de .....)
  ☐ nu
  ☐ necunoscut
- ventilaţie non-invazivă
  ☐ da, tot timpul
  ☐ da, parte din timp
  ☐ nu
- ventilaţie invazivă
  ☐ da, tot timpul
  ☐ da, parte din timp
  ☐ nu
- primeşte medicaţie cardiacă
  ☐ da (detaliere la sfârşitul documentului)
  ☐ nu
  ☐ necunoscut
- chirurgia scoliozei
  ☐ da (la vârsta de .....)
  ☐ nu
  ☐ necunoscut
- alte probleme medicale (fracturi, diabet, cataractă, ş.a.m.d.)
  ☐ da (detaliere)
  ☐ nu
  ☐ necunoscut
- funcţia motorie cea mai bună în prezent
  ☐ poate merge independent în prezent
  ☐ nu poate merge fără suport/ajutor
- foloseşte fotoliu rulant în prezent
  ☐ nu
  ☐ o parte din timp (de la vârsta de .....)
  ☐ tot timpul (de la vârsta de .....)
- este inclus în prezent într-un studiu clinic
  ☐ da, în prezent (numele medicamentului .....)
  ☐ nu, dar a fost inclus şi a primit tratament în trecut (numele medicamentului .....)
  ☐ niciodată
  ☐ necunoscut

DATE CLINICE ŞI EXAMEN CLINIC GENERAL

Caracteristici clinice	Valoare
Greutate (kg)	
Înălţime (cm)	
Perimetru cranian (cm)	

TA sistolică şi diastolică în stare de repaus pentru pacienţii care primesc corticoterapie	

I. EVALUARE FUNCŢIONALĂ

Umeri şi membre superioare (Scala Brooke)	**DA**	**NU**
1. Plecând de la postura de ortostatism cu braţele pe lângă corp, pacientul poate face abducţia braţelor în formă de cerc, ca să se atingă deasupra capului		
2. Poate ridica braţele deasupra capului doar cu coatele în flexie sau folosind muşchii accesori		
3. Nu poate ridica mâinile deasupra capului dar poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml (folosind ambele mâini dacă este necesar)		
4. Poate duce mâinile la gură dar nu poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml		
5. Nu poate ridica mâinile la nivelul gurii dar le poate folosi pentru a ţine un stilou sau pentru a-l ridica de pe masă		
6. Nu poate duce mâinile la gură şi nici nu le poate folosi în scopuri funcţionale		
Şolduri şi membre inferioare (Scala Vignos)		
1. Merge şi urcă scările fără ajutor		
2. Merge şi urcă scările cu ajutorul braţelor		
3. Merge şi urcă scările încet cu ajutorul braţelor Urcă patru trepte în mai mult de 4 secunde		
4. Merge fără ajutor şi se poate ridica de pe scaun dar nu poate urca scările		
5. Merge fără ajutor dar nu se poate ridica de pe scaun şi nu poate urca scările		
6. Merge doar cu ajutor		
7. Este imobilizat în scaunul cu rotile		
8. Este imobilizat la pat		

II. EVALUARE FUNCŢIONALĂ

Manevră (unitate de măsură)	**Rezultat**
Se ridică din decubit dorsal la vertical (secunde)	
Aleargă 10 metri (secunde)	
Urcă 4 trepte (cu ajutorul balustradei sau nu) (secunde)	
Testul de mers timp de 6 minute (metri)	
Scala de evaluare a funcţiei motorii North Star Ambulatory Assessment**) (scor.... /....) (Anexa 3)	
Scala pentru Performanța Membrului Superior pentru DMD 2.0 (PUL***) (Anexa 3)	

**) această scală va fi adaptată în funcţie de vârsta pacientului
***) se va efectua numai la pacienții nonambulatori

EXAMEN PSIHOLOGIC

QI***) (copii > 5 ani), QD (2 - 4 ani) (scor)	
Tulburare globală a dezvoltării (2 - 4 ani), dizabilitate intelectuală (> 5 ani) (DA/NU)	
Tulburări de vorbire (DA/NU)	
Tulburare de învăţare	
Tulburări de comportament (DA/NU)	
Tulburare din spectrul autist (DA/NU)	
Tulburare depresivă (DA/NU)	

***) se va menţiona tipul testului efectuat;

TULBURĂRI DE SOMN: DA/NU (detaliere dacă răspunsul este DA)

ANALIZE UZUALE

Analiza	Valoare	Analiza	Valoare
CK		Cistatina C	
GOT		Colesterol total	
GPT		LDL colesterol	
Uree serică		HDL colesterol	
Creatinină serică		Trigliceride	

TESTE GENETICE

- ca prim test diagnostic: |_| DA; |_| NU
- ca al doilea test diagnostic: |_| DA; |_| NU
- ce metodă s-a folosit:
- rezultatul analizei genetice care confirmă mutaţia nonsens la nivelul genei distrofinei:

BIOPSIE MUSCULARĂ

- ca prim test diagnostic (înaintea testării genetice): |_| DA; |_| NU
- ca al doilea test diagnostic (după testarea genetică): |_| DA; |_| NU
- muşchiul unde s-a efectuat (deltoid, biceps, cvadriceps, gastrocnemian, alt muşchi)
- data biopsiei/vârsta la care s-a efectuat
- nu s-a efectuat

REZULTAT BIOPSIE MUSCULARĂ (dacă s-a efectuat)

- imunohistochimie
- testare prin metoda Imunnoblot (western blot)
- cantitate de distrofină: normală/scăzută/nu s-a efectuat
- dacă avem un raport în % pentru cantitatea de distrofină:
- utrofina: prezentă/absentă/modificată cantitativ

EVALUARE CARDIACĂ

- EKG:
  |_| normal
  |_| anormal (detaliere):.....
  |_| Data efectuării:
- ecografie cardiacă:
  |_| normală
  |_| anormală
  |_| fracţia de ejecţie a VS (valoare):
  |_| Data efectuării:

EVALUARE FUNCŢIONALĂ RESPIRATORIE

- Spirometrie (după vârsta de 6 ani în funcţie de intelect şi cooperare):
  |_| capacitate vitală
  |_| volum expirator forţat: ……..%
  |_| Data efectuării:

EVALUARE RUDE

- **FRATE/FRAŢI (dacă este cazul):**
  |_| Clinică
  |_| CK

☐ Genetică

- SORĂ/SURORI (dacă este cazul)
☐ Clinică
☐ CK
☐ Genetică

- MAMA
☐ Clinică
☐ CK
☐ Genetică

TRATAMENT CORTICOTERAPIC
- Tip corticoterapie, doza, de când primeşte tratament: .....
- Reacţii adverse: .....

ALTE TRATAMENTE
- Medicamente, inclusiv suplimente (vitamina D3, calciu), doze, de când primeşte tratament: .....

☐ .....

A fost completat consimţământul de la părinţi şi/sau pacient de a înregistra datele în Registrul Naţional:
☐ DA ☐ NU

A fost completat consimţământul de la părinţi şi/sau pacient pentru acord privind administrarea de ataluren:
☐ DA ☐ NU

SE RECOMANDĂ:
ATALUREN - doza:
Medic centru de expertiză:
Semnătură, parafă:
Data completării Fişei de iniţiere:

Anexa Nr. 2

Centrul de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie
.....
Departamentul/Secţia/Ambulatoriul de Neurologie Pediatrică/Neurologie
.....

Fişa clinică de monitorizare a pacientului cu Distrofie musculară progresivă tip Duchenne/Becker în tratament cu Ataluren

Tip evaluare
Medic curant [ ] 3 luni, [ ] 9 luni; anul tratamentului cu Ataluren (1, 2 ....) ....
Centrul de expertiză [ ] 6 luni [ ]12 luni; anul tratamentului cu Ataluren (1, 2 ...) ...

Nume	
Prenume	
Data naşterii	

(ZZ/LL/AAAA)	
Data evaluării (ZZ/LL/AAAA)	
Diagnostic clinic	☐ **Distrofie musculară Duchenne (DMD)** ☐ **Distrofie musculară Becker (DMB)** ☐ **Distrofie musculară formă intermediară (DMI)** ☐ **Necunoscut/altele (detaliere)*)**
Adresa	
Telefon, email	
Nume, prenume mama	
Nume, prenume tata	
Vârsta la diagnostic	
Data iniţierii tratamentului cu Ataluren	

*) copil cu hipercreatinkinazemie, confirmat genetic cu mutaţie nonsens, vârstă mică, incert din punct de vedere al evoluţiei clinice în acest moment

EXAMEN CLINIC GENERAL (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 şi 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

Caracteristici clinice	Valoare
Greutate (kg)	
Înălţime (cm)	
Perimetru cranian (cm)	
TA sistolică şi diastolică în stare de repaus pentru pacienţii care primesc ataluren concomitent cu corticoterapie	

INFORMAŢII CLINICE NECESARE (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 şi 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

- status-ul tratamentului cortizonic:
  - ☐ da, primeşte tratament în prezent (detaliere la sfârşitul documentului)
  - ☐ nu în prezent, dar a primit tratament cortizonic în trecut
  - ☐ niciodată
  - ☐ necunoscut
- afectare cardiacă
  - ☐ da, fără alte detalii (de la vârsta de .....)
  - ☐ aritmie sau blocuri de conducere (de la vârsta de .....)
  - ☐ cardiomiopatie (de la vârsta de .....)
  - ☐ nu
  - ☐ necunoscut
- ventilaţie non-invazivă
  - ☐ da, tot timpul
  - ☐ da, parte din timp
  - ☐ nu
- ventilaţie invazivă
  - ☐ da, tot timpul
  - ☐ da, parte din timp
  - ☐ nu
- primeşte medicaţie cardiacă
  - ☐ da (detaliere la sfârşitul documentului)
  - ☐ nu
  - ☐ necunoscut
- chirurgia scoliozei
  - ☐ da (la vârsta de .....)
  - ☐ nu
  - ☐ necunoscut

- alte probleme medicale (fracturi, diabet, cataractă, ş.a.m.d.)
  ☐ da (detaliere)
  ☐ nu
  ☐ necunoscut
- funcţia motorie cea mai bună în prezent
  ☐ poate merge independent în prezent
  ☐ nu poate merge fără suport/ajutor
- foloseşte fotoliu rulant în prezent
  ☐ nu
  ☐ o parte din timp (de la vârsta de .....)
  ☐ tot timpul (de la vârsta de .....)
- este inclus în prezent într-un studiu clinic
  ☐ da, în prezent (numele medicamentului .....)
  ☐ nu, dar a fost inclus şi a primit tratament în trecut (numele medicamentului .....)
  ☐ niciodată
  ☐ necunoscut

EVALUARE FUNCŢIONALĂ (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 şi 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

Umeri şi membre superioare	**DA**	**NU**
1. Plecând de la postura de ortostatism cu braţele pe lângă corp, pacientul poate face abducţia braţelor în formă de cerc, ca să se atingă deasupra capului		
2. Poate ridica braţele deasupra capului doar cu coatele în flexie sau folosind muşchii accesori		
3. Nu poate ridica mâinile deasupra capului dar poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml (folosind ambele mâini dacă este necesar)		
4. Poate duce mâinile la gură dar nu poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml		
5. Nu poate ridica mâinile la nivelul gurii dar le poate folosi pentru a ţine un stilou sau pentru a-l ridica de pe masă		
6. Nu poate duce mâinile la gură și nici nu le poate folosi în scopuri funcţionale		
Şolduri şi membre inferioare		
1. Merge și urcă scările fără ajutor		
2. Merge și urcă scările cu ajutorul braţelor		
3. Merge și urcă scările încet cu ajutorul braţelor Urcă patru trepte în mai mult de 4 secunde		
4. Merge fără ajutor și se poate ridica de pe scaun dar nu poate urca scările		
5. Merge fără ajutor dar nu se poate ridica de pe scaun și nu poate urca scările		
6. Merge doar cu ajutor		
7. Este imobilizat în scaunul cu rotile		
8. Este imobilizat la pat		

EVALUARE FUNCŢIONALĂ (Se completează la evaluările de la 6 şi 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

Manevră (unitate de măsură)	**Rezultat**
Se ridică din decubit dorsal la vertical (secunde)	
Aleargă 10 metri (secunde)	
Urcă 4 trepte (cu ajutorul balustradei sau nu) (secunde)	
Testul de mers timp de 6 minute (metri)	
Scala de evaluare a funcţiei motorii North Star Ambulatory Assessment**) (scor ... /....)	

**) această scală va fi adaptată în funcţie de vârsta pacientului

EXAMEN PSIHOLOGIC

QI***) (copii > 5 ani), QD (2 - 4 ani) (scor)	
Tulburare globală a dezvoltării (2 - 4 ani), dizabilitate intelectuală (> 5 ani) (DA/NU)	
Tulburări de vorbire (DA/NU)	
Tulburare de învăţare	

Tulburări de comportament (DA/NU)	
Tulburare din spectrul autist (DA/NU)	
Tulburare depresivă (DA/NU)	

***) se va menţiona tipul testului efectuat; nu este necesară repetarea acestuia mai frecvent de o dată la 2 ani

TULBURĂRI DE SOMN: DA/NU (detaliere dacă este necesar) (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 şi 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

ANALIZE UZUALE (Se completează la evaluările de la 6 şi 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

Analiza	Valoare	Analiza	Valoare
CK		Cistatina C	
GOT		Colesterol total****)	
GPT		LDL cholesterol****)	
Uree serică		HDL cholesterol****)	
Creatinină serică		Trigliceride****)	

****) se verifică doar la evaluarea de la fiecare 12 luni de la iniţierea tratamentului cu ataluren

EVALUARE CARDIACĂ (Se completează la evaluarea de la fiecare 12 luni de la iniţierea tratamentului cu Ataluren)

- EKG:
  - ☐ normal
  - ☐ anormal (detaliere): .....
  - ☐ Data efectuării:
- ecografie cardiacă:
  - ☐ normală
  - ☐ anormală
  - ☐ fracţia de ejecţie a VS (valoare):
  - ☐ Data efectuării:

Notă:

- evaluarea cardiacă se va face la fiecare 2 ani înainte de vârsta de 10 ani
- după vârsta de 10 ani: evaluarea cardiacă o dată pe an
- evaluare cardiacă la apariţia semnelor cardiace (acestea pot fi discrete şi nespecifice: scădere în greutate, tuse, vărsături, ortopnee), de către un specialist cardiolog, pentru tratament de specialitate
- pacienţii care au tratament cortizonic necesită o supraveghere mai atentă cardiacă, datorită creşterii în greutate şi al riscului de HTA
- evaluarea cardiacă este obligatorie înainte de orice intervenţie chirurgicală majoră şi intraoperator (EKG)

EVALUARE FUNCŢIONALĂ RESPIRATORIE (Se completează la evaluarea de la fiecare 12 luni de la iniţierea tratamentului cu Ataluren)

- Spirometrie (după vârsta de 6 ani, în funcţie de intelect şi cooperare):
  - ☐ capacitate vitală
  - ☐ volum expirator forţat: .....%

[_] Data efectuării:

Evaluarea Ambulatorie North Star

TRATAMENT CORTICOTERAPIC

- Tip corticoterapie, doza, de când primeşte tratament: .....
- Reacţii adverse: .....

ALTE TRATAMENTE

- medicamente, inclusiv suplimente (vitamina D3, suplimente de calciu), doze, de când primeşte tratament: .....

[_] .....

SE RECOMANDĂ:

[ ] **Continuarea tratamentului cu ATALUREN - doza:**

[ ] **Întreruperea tratamentului cu ATALUREN**

Medic centru de expertiză/secţie/ambulatoriul de specialitate:

Semnătură, parafă:

Data completării Fişei de monitorizare:

Anexa 3

Nume:	Data:
Data nasterii:	Examinator:

Activitate	2	1	0	Scor
1. Sta	Sta vertical, linistit si simetric, fara compensare (cu calcaiele plate si picioarele in pozitie neutra) pentru minim 3 secunde	Stand linistit, dar cu un anumit grad de compensare (…pe varfuri sau cu picioarele abduse sau cu fundul blocat in afara/soldul flectat, etc) pentru minim 3 secunde	Nu poate sta linistit sau independent, are nevoia de support (chiar minim)	
2. Merge	Merge cu rulaj plantar sau cu picior plat	Mers persistent sau obisnuit pe varfuri, incapabil sa ruleze consistent	Pierderea mersului independent – poate folosi orteze de genunchi-glezna-picior sau merge pe distante scurte cu asistenta	
3. Se ridica de pe scaun	Capabil sa se ridice in picioare, pastrand bratele pliate. Pozitia de plecare este cu soldul si genunchii la 90°, picioarele pe podea/ sprijinite pe o cutie step	Cu ajutor din partea coapselor/ impins in scaun/ intoarcere pe burta sau pozitii de start modificate prin largirea bazei	Incapabil	
4. Sta pe un picior - drept	Capabil sa stea vertical in mod relaxat (nu fixat) pentru 3 secunde	Sta dar fie pentru o clipa sau cu trunchiul flectat lateral sau are nevoie de fixare de exp. prin adductia coapselor sau alt truc	Incapabil	
5. Sta pe un picior - stang	Capabil sa stea vertical in mod relaxat (nu fixat) pentru 3 secunde	Sta dar fie pentru o clipa sau cu trunchiul flectat lateral sau are nevoie de fixare de exp. prin adductia coapselor sau alt truc	Incapabil	
6. Urca pe cutia step – cu dreptul	Pas in fata – nu are nevoie de suport	Urca lateral/ roteste trunchiul/ circumduce soldul sau are nevoie de sustinere	Incapabil	
7. Coboara de pe cutia step – cu dreptul	Cu fata inainte, coboara controland piciorul de sprijin. Nu are nevoie de sustinere	Prin lateral, evita coborarea sau are nevoie de sustinere	Incapabil	
8. Urca pe cutia step – cu stangul	Pas in fata – nu are nevoie de suport	Urca lateral/ roteste trunchiul/ circumduce soldul sau are nevoie de sustinere	Incapabil	
9. Coboara de pe cutia step – cu stangul	Cu fata inainte, coboara controland piciorul de sprijin. Nu are nevoie de sustinere	Prin lateral, evita coborarea sau are nevoie de sustinere	Incapabil	
10. Ridica capul	In decubit dorsal, capul trebuie sa fie ridicat pe linie mediana. Barbia se misca catre piept	Capul este ridicat, dar prin flexie laterala sau fara flexia gatului (protractie)	Incapabil	
11. Se ridica in sezand	Incepe in decubit dorsal – poate folosi o mana/ brat pentru a se impinge	Folosrste doua brate/ se trage de picioare sau se intoarce catre podea	Incapabil	
12. Se ridica de pe podea	Nu se evidentiaza manevra Gower	Manifesta cel putin una din componentele manevrei Gower descries – in special se intoarce catre podea si/sau foloseste mana (mainile) pe picioare	a) ARE NEVOIE de ajutorul extern al obiectelot, de exp. scaun, perete SAU b) Incapabil	

Activitate	2	1	0	Scor
13. Sta pe calcaie	Sta clar doar pe calcaie cu ambele picioare in acelasi timp (se accepta	Flecteaza soldul si ridica doar antepiciorul	Incapabil	

	sa se miste cativa pasi pentru pastrarea echilibrului)			
14. Sare	Cu ambele picioare in acelasi timp, paraseste solul simultan	Picioarele unul dupa altul (evita) sau nu realizeaza complet desprinderea cu ambele picioare in acelesi timp	Incapabil	
15. Sare pe piciorul derpt	Desprinde antepiciorul si calcaiul de pe sol	Capabil sa indoaie genunchiul si sa ridice calcaiul, fara desprindere de la podea	Incapabil	
16. Sare pe piciorul stang	Desprinde antepiciorul si calcaiul de pe sol	Capabil sa indoaie genunchiul si sa ridice calcaiul, fara desprindere de la podea	Incapabil	
17.Alearga (10 m)	Ambele picioare parasesc solul (fara faza se dublu sprijin in timpul alergarii)	„Alergare Duchenne" / mers rapid	Merge	
TOTAL = / 34				

Timpul RFF (de ridicare de la podea): ____, ___

Timpul de alergare/ mers pe 10m: ____, ___

Note:

Scala pentru Performanța Membrului Superior pentru DMD 2.0 (PUL)

Nume:	Data testarii: _ _ / _ _ / _ _ _ _
Performanta Membrului Superior pentru DMD 2.0 (PUL pt DMD) – Fisa de lucru	

Bratul preferat (folosit la toate testarile): ☐ **Drept** ☐ **Stang**

Extensia cotului ROM: Drept: Stang: exp.: complet = 0° contractura 10° = -10°

Supinatie ROM: Drept: ☐ Complet ☐¾ ☐½ ☐¼ **Stang:** ☐ Complet ☐¾ ☐½ ☐¼

Itemul de intrare A – incepeti cu A pentru identificarea punctului de pornire pentru testele ulterioare. Incercuiti scorul pentru fiecare item.
NU INCLUDETI IN SCORUL TOTAL

Item	Descriere	0	1	2	3	4	5	6
A	**Item de intrare**	Nicio functie utila a mainii	Poate folosi mana pentru a tine pixul sau pentru a ridica o moneda sau pentru a conduce un scaun rulant electric.	Poate ridica 1 sau 2 maini la gura dar nu poate ridica un pahar ce contine o greutate de 200g la gura.	Poate ridica paharul de plastic ce contine o greutate de 200g la gura folosind 1 sau 2 maini.	Poate ridica simultan ambele brate (la inaltimea umarului cu sau fara compensare) adica cotul indoit sau in extensie.	Poate ridica simultan ambele brate deasupra capului doar prin indoirea coatelor (scurtand circumferinta miscarii/ folosind muschii accesori)	Poate abduce simultan ambele brate, intr-un cerc commplet, cu coatele extinse, pana se ating deasupra capului.

Pentru itemul A: Un scor de 3, 4, 5, 6 la itemul A, incepeti cu itemul 1- pe aceasta pagina
Un scor de 1, 2, incepeti cu itemul 7 de pe pagina 2

Nivel inalt: regiunea umarului

Item	Descriere	0	1	2	Scor
1 Scorul de la Itemul de intrare de mai sus	**Abductia umerilor, ambele brate deasupra capului** „Ridica-ti bratele prin lateral deasupra capului – incearca sa mentii coatele intinse”	Incapabil	Poate ridica simultan ambele brate **deasupra capului** doar prin flexia coatelor (**cu** compensare)	Poate abduce simultan ambele brate, intr-un cerc commplet, cu coatele extinse, pana se ating deasupra capului.	
2	**Ridica ambele brate la inaltimea umarului (coatele la inaltimea umarului)** „Ridica-ti bratele la nivelul umerilor”	Incapabil	Poate ridica ambele brate la inaltimea umarului, fie una cate una, fie cu coatele indoite (**cu compensare**)	Ppoate ridica ambele coate la inaltimea umarului fara compensare	
3	**Flexia umarului la inaltimea umarului (fara greutati)** „Intinde mana si atinge mana mea”	Incapabil	Capabil, **cu** compensare	Capabil, **fara** compensare	
4	**Flexia umarului la inaltimea umarului cu o greutate de 500g** „Intinde-ti mana si atinge mana mea”	Incapabil	Capabil sa ridice greutatea de 500g **cu compensare**	Capabil sa ridice greutatea de 500g **fara compensare**	

Anexa 4

FORMULAR PENTRU CONSIMŢĂMÂNTUL PACIENTULUI CU DISTROFIE MUSCULARĂ DUCHENNE, CAUZATĂ DE O MUTAŢIE NONSENS LA NIVELUL GENEI DISTROFINEI (nmDMD)
privind tratamentul cu Ataluren (TRANSLARNA)

Subsemnatul(a) ....., cu CI/BI ..... pacient /părinte/tutore legal al copilului ..... cu **CNP** .....diagnosticat cu **distrofie musculară Duchenne, cauzată de o mutaţie nonsens la nivelul genei distrofinei (nmDMD)** am fost informat de către ..... privind tratamentul medical al distrofiei musculare Duchenne cu ataluren (TRANSLARNA).

Translarna este un medicament care conţine substanţa activă ataluren. Translarna este disponibil în 3 concentraţii, fiecare conţinând 125 mg, 250 mg şi 1000 mg de substanţă activă, denumită ataluren. Celelalte componente sunt: polidextroză (E1200), macrogol, poloxamer, manitol (E421), crospovidonă, hidroxietil celuloză, aromă artificială de vanilie (maltodextrină, arome artificiale şi propilen glicol), dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551), stearat de magneziu.

Translarna se utilizează în tratamentul distrofiei musculare Duchenne care este determinată de un defect genetic specific care afectează funcţia musculară normală.

Translarna se utilizează pentru tratarea pacienţilor cu vârste de 2 ani şi peste, care au capacitatea de a se deplasa.

Distrofia musculară Duchenne este cauzată de modificări genetice, care conduc la apariţia unei anomalii a unei proteine din muşchi, denumită distrofină, care este necesară pentru funcţionarea adecvată a muşchilor. Translarna activează producerea distrofinei funcţionale şi ajută la funcţionarea corespunzătoare a muşchilor. Acest efect a fost demonstrat în cadrul unor studii clinice care au stat la baza aprobării Translarna de către Agenţia Europeană a Medicamentului pentru distrofia musculară Duchenne cauzată de o mutaţie nonsens la nivelul genei distrofinei.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Copilul este posibil să manifeste una sau mai multe dintre următoarele reacţii adverse după ce ia Translarna:

Reacţii adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10): cefalee, greaţă, vărsături. Reacţii adverse frecvente (pot afecta mai puţin de 1 persoană din 10): apetit alimentar scăzut, pierdere în greutate, ameţeli, tensiune arterială crescută, tuse, sângerări nazale, constipaţie, diaree, flatulenţă, regurgitaţie, disconfort stomacal, dureri stomacale, erupţii cutanate, dureri de braţe sau picioare, chist renal, urinare cu frecvenţă anormală, urinare involuntară, culoare anormală a urinei, febră, oboseală.

Reacţii adverse cu frecvenţă necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile): creşteri ale concentraţiilor de lipide din sânge, creşteri ale rezultatelor testelor funcţiei renale.

Tratamentul cu ataluren (Translarna) nu este indicat la copii cu vârsta sub 2 ani, deoarece nu a fost testat la acest grup de pacienţi.

Tratamentul cu ataluren (Translarna) nu trebuie luat dacă pacientul este alergic la ataluren sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament sau dacă pacientul primeşte

tratament cu anumite antibiotice, cum ar fi gentamicină, tobramicină sau streptomicină prin injecţie intravenoasă.

Ataluren (Translarna) poate afecta modul de acţiune al altor medicamente. Spuneţi medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (dacă sunteţi pacient) sau copilul dumneavoastră (cu nmDMD) primiţi sau s-ar putea să primiţi alte medicamente. În special, nu se administrează Translarna cu antibioticele gentamicină, tobramicină sau streptomicină administrate prin injecţie. Acestea pot afecta funcţia renală a copilului.

Spuneţi medicului dacă dumneavoastră (dacă sunteţi pacient) sau copilul dumneavoastră (cu nmDMD) sunteţi în tratament cu oricare dintre următoarele medicamente:

- aciclovir prescris pentru tratamentul vărsatului de vânt [varicelă],
- adefovir prescris pentru tratamentul hepatitei B cronice şi/sau al infecţiei cu HIV,
- atorvastatină prescris pentru scăderea lipidelor,
- benzilpenicilină prescris pentru infecţii severe,
- bumetanidă prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienţei cardiace congestive,
- captopril prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienţei cardiace congestive,
- ciclosporină prescris pentru prevenirea respingerii organului în urma transplantului de organ,
- famotidină prescris pentru tratamentul ulcerului duodenal activ, tratamentul bolii de reflux gastroesofagian
- furosemid prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienţei cardiace congestive
- metotrexat prescris pentru poliartrită reumatoidă, psoriazis
- micofenolat mofetil prescris pentru prevenirea respingerii organului în urma transplantului
- olmesartan prescris pentru hipertensiune arterială esenţială la adulţi
- oseltamivir prescris pentru prevenirea gripei
- fenobarbital prescris pentru inducerea somnului, prevenirea convulsiilor
- pitavastatină prescris pentru scăderea lipidelor
- pravastatină prescris pentru scăderea lipidelor
- rifampicină prescris pentru tratamentul tuberculozei
- rosuvastatină prescris pentru scăderea lipidelor
- sitagliptină prescris pentru diabet zaharat de tip 2
- telmisartan prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienţei cardiace congestive
- valsartan prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienţei cardiace congestive

Aceste medicamente nu au fost testate în asociere cu Translarna şi medicul poate decide să monitorizeze îndeaproape pacientul.

Se recomandă a se efectua analize ale sângelui înainte de tratamentul cu Translarna şi periodic în timpul tratamentului. Dacă pacientul are orice afecţiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcţiile hepatice şi renale. Medicul va analiza concentraţiile lipidelor din sânge (grăsimi, precum colesterolul şi trigliceridele) şi funcţia renală o dată la 6 până la 12 luni. Medicul va monitoriza tensiunea arterială o dată la 3 până la 6 luni, în cazul în care copilul ia un medicament corticosteroid.

Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a copilului aflat în tratament, a eficienţei şi a posibilelor reacţii adverse ale terapiei cu Translarna, am obligaţia de a mă prezenta lunar la medicul curant în primele 6 luni şi apoi pentru o vizită de control într-un Centru de expertiză

Duchenne, şi să respect protocolul de tratament şi supraveghere, aşa cum a fost publicat şi explicat mie de către medic, sau ori de câte ori apar modificări în evoluţia stării de sănătate a copilului meu (dacă sunt părinte/tutore legal) sau a mea (dacă sunt pacient), sau la solicitarea medicului curant sau a medicului coordonator din Centrul de Expertiză.

În situaţia în care în mod nejustificat nu voi respecta obligaţiile asumate, inclusiv de a mă prezenta sistematic la controalele periodice stabilite prin protocolul terapeutic pentru distrofia musculară Duchenne determinată de o mutaţie non-sens la nivelul genei distrofinei, care mi-au fost comunicate de către medicul curant sau medicul coordonator din Centrul de expertiză, aceştia au dreptul de a exclude copilul meu din acest program de tratament - aşa cum este stipulat în PROTOCOLUL TERAPEUTIC AL BOLNAVILOR CU DISTROFIE MUSCULARĂ DUCHENNE aprobat prin ordin comun al ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate şi în REGULAMENTUL de organizare şi funcţionare a Comisiei de Experţi a Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate pentru implementarea Subprogramului de tratament al bolnavilor cu distrofie musculară Duchenne din cadrul Programului naţional de boli rare.

În cazul în care evoluţia clinică este nefavorabilă (pierderea totală a capacităţii de deplasare - menţinută mai mult de 6 luni) medicul curant, împreună cu medicul coordonator pot opta pentru întreruperea tratamentului cu ataluren.

Sunt de acord să respect condiţiile de includere în Sub-Programul Naţional de Tratament al Distrofiei Musculare Duchenne în vederea iniţierii tratamentului cu: ATALUREN (TRANSLARNA).

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

Data:
Semnătura:
Părinte/Tutore legal:

Pacient

Semnătura:

Medic curant:

Semnătura:

Medic coordonator Centru de Expertiză:

Semnătura

DCI NUSINERSENUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 220, cod (M09AX07): DCI NUSINERSENUM

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII

Atrofia musculară spinală (AMS) este o boală neuromusculară progresivă care rezultă din mutaţii la nivelul genei SMN1 din cromozomul 5q. O a doua genă, SMN2, situată în apropierea SNM1, este responsabilă pentru o mică parte din producţia de proteină SMN. AMS prezintă un spectru de manifestări clinice ale bolii, severitatea afecţiunii fiind corelată cu numărul mai mic de copii ale genei SMN2 şi cu vârsta mai mică în momentul debutului simptomelor.

II. INDICAŢII TERAPEUTICE

Nusinersen este indicat pentru tratamentul atrofiei musculare spinale 5q.

III. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

Decizia de tratament trebuie să se bazeze pe o evaluare individualizată, realizată de un specialist cu experienţă în tratarea pacienţilor cu AMS, cu privire la beneficiile tratamentului pentru pacienţi, în raport cu riscurile potenţiale al tratamentului cu nusinersen. Evaluarea clinică iniţială se va realiza în condiţii de stare stabilă a pacientului, fără afecţiuni intercurente, pentru a reflecta corect situaţia funcţiei motorii şi respiratorii

A. Pacienţi cu AMS Tip I

a. Obiectivele tratamentului

Îmbunătăţirea funcţiei motorii şi/sau menţinerea funcţiei motorii precum şi ameliorarea funcţiei respiratorii care implică o îmbunătăţire funcţională relevantă (evitarea necesităţii ventilaţiei asistate permanente sau prelungirea timpului până la apariţia necesităţii unei ventilaţii asistate permanente) şi creşterea duratei de supravieţuire şi calităţii vieţii copilului.

b. Criterii de iniţiere a tratamentului

Se consideră eligibili pentru iniţierea tratamentului cu nusinersen pacienţii care îndeplinesc următoarele criterii:

- testarea genetică a demonstrat o mutaţie (deleţie) homozigotă sau heterozigotă compusă a genei 5q SMN1;
- existenţa a cel puţin 2 copii ale genei SMN2;
- pacienţi cu AMS tip Ib sau Ic.

SAU:

- în situația în care pacientul a avut tratament cu nusinersen și acesta a fost întrerupt iar, dupa 8 luni de la întrerupere, se constată o **înrăutățire semnificativă a funcției motorii asociată** acestei întreruperi obiectivată pe scala HINE2 (pierderea câte unui punct la fiecare dintre criteriile motorii din scala HINE - secţiunea 2 - controlul capului, răsucire, şedere, mers târât, susţinere în picioare,

mers, cu excepţia categoriei mişcare de pedalare, la care se consideră semnificativă pierderea a două puncte) dar pacientul a ramas eligibil (nu are criterii de excludere si nu are criteriile de intrerupere 2,3,4) tratamentul poate fi reintrodus.

B. <u>Pacienţi cu AMS Tip II şi Tip III</u>

a. Obiectivele tratamentului

Ameliorarea relevantă a funcţiei motorii şi respiratorii care implică îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor.

b. Criterii de iniţiere a tratamentului

Se consideră eligibili pentru iniţierea tratamentului cu nusinersen pacienţii care îndeplinesc următoarele criterii:

- testarea genetică a demonstrat o deleţie homozigotă sau heterozigotă compusă a genei 5q SMN1
- existenţa a cel puţin 2 copii a genei SMN2;
- pacienţi simptomatici cu diagnostic de atrofie musculară spinală tip II sau III;
- Scor ≤ 54 puncte la măsurarea funcţiei motorii cu ajutorul Scalei Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded (HFMSE)

SAU:

- la pacienți care au primit tratament cu nusinersen, însă s-a decis întreruperea acestuia, iar la 8 luni de la oprirea tratamentului se constată o pierdere de > 3 puncte pe scala HFMSE, dar pacientul a ramas eligibil (nu are criterii de excludere si nu are criteriile de intrerupere 2,3,4) acesta poate fi reintrodus.

Notă: Se consideră că pacienţii cu un scor HFMSE al funcţiei motorii peste 54 puncte nu necesită tratament şi vor beneficia de monitorizare clinică adecvată, considerându-se eligibili pentru tratament în situaţia în care se constată o scădere > 3 puncte la evaluarea cu ajutorul scalei HFMSE.

C. <u>Pacienţi cu AMS presimptomatici:</u>

a. Obiectivele tratamentului

Realizarea achiziţiilor motorii (susținerea capului, achiziția poziției șezânde fără sprijin și a mersului independent), evitarea necesității suportului respirator permanent sau prelungirea timpului până la apariţia necesităţii unei ventilaţii asistate permanente şi creşterea duratei de supravieţuire şi a calităţii vieţii copilului.

b. Criterii de iniţiere a tratamentului

Se consideră eligibili pentru iniţierea tratamentului cu nusinersen pacienţii care îndeplinesc următoarele criterii:

- testarea genetică a demonstrat o mutaţie (deleţie) homozigotă sau heterozigotă compusă a genei 5q SMN1,
- fără simptome clinice,
- existenţa a 2 copii sau 3 copii ale genei SMN2,

Notă: pacienții cu 4 copii SMN2 vor fi evaluați la fiecare 3-6 luni și tratați la apariția prinelor semnne clinice

V. CRITERII DE EXCLUDERE

A. <u>Pacienţi cu AMS Tip I</u>

Nu se recomandă iniţierea tratamentului cu nusinersen în oricare din următoarele situaţii:

- pacienţi fără confirmare genetică a bolii AMS,
- pacienţi cu mai puţin de 2 copii SMN2,
- pacienţi cu AMS tip 0,
- pacienţi care necesită ventilaţie asistată invazivă permanentă (>16 h/zi de ventilație continuă în ultimele >21 zile sau traheostomie, care nu sunt urmare a unui episod acut reversibil),
- situaţii clinice care pot împiedica puncţia lombară (spre exemplu, pacienţi la care fuziunea vertebrală împiedică accesul în spaţiile intervertebrale) sau la care pot apărea complicaţii importante,
- istoric de afecţiuni cerebrale sau medulare care ar putea interfera cu procedura puncţiei lombare sau cu circulaţia lichidului cefalo-rahidian. Existenţa unui șunt ventriculo-peritoneal sau ventriculo-cardiac nu va fi considerată criteriu de excludere.

B. <u>Pacienţi cu AMS Tip II sau Tip III</u>

Nu se recomandă iniţierea tratamentului cu nusinersen în următoarele situaţii:

- pacienţi care necesită ventilaţie asistate invazivă permanentă (>16 h/zi de ventilație continuă în ultimele >21 zile sau traheostomie, care nu sunt urmare a unui episod acut reversibil),
- situaţii clinice care pot împiedica puncţia lombară (spre exemplu, pacienţi la care fuziunea vertebrală împiedică accesul în spaţiile intervertebrale) sau la care pot apărea complicaţii importante,
- istoric de afecţiuni cerebrale sau medulare care ar putea interfera cu procedura puncţiei lombare sau cu circulaţia lichidului cefalo-rahidian. Existenţa unui șunt ventriculo-peritoneal sau ventriculo-cardiac nu va fi considerată criteriu de excludere.
- boala în stadii foarte avansate cu scor $\geq$ 47 pe scala funcţională Egen care nu au beneficiu clinic şi nu ar putea fi stabilizaţi cu ajutorul tratamentului (pacienţi cu activitate funcţională minimă care necesită asistenţă pentru toate activităţile vieţii cotidiene, cu traheostomie, etc.), cu afectare clinică ireversibilă, la care nu există posibilitatea obţinerii unui beneficiu clinic relevant şi nu se consideră că ar putea fi stabilizaţi cu ajutorul tratamentului.

VI. TRATAMENT

a. Doze şi algoritm de administrare

Tratamentul cu nusinersen trebuie iniţiat cât mai curând posibil după diagnostic, cu 4 doze de încărcare - câte o doză (1 flacon 5 ml soluţie injectabilă nusinersen) în zilele 0, 14, 28 şi 63. Ulterior trebuie să se administreze o doză de întreţinere la fiecare 120 de zile.

În situațiile de forță majoră (catastrofe naturale, război, epidemii, etc) sau alte situații excepționale, ținând cont de bunele practici medicale și siguranța pacientului administrarea tratamentului:

- se poate face cu o întârziere de cel mult 7 zile pentru primele patru administrări și 14 zile (până la maxim 30 de zile) dupa a 4-a administrare (date care se regăsesc în

FORMULARUL PENTRU VERIFICAREA RESPECTĂRII CRITERIILOR DE ELIGIBILITATE AFERENTE PROTOCOLULUI TERAPEUTIC DCI NUSINERSENUM),

- administrările se pot face mai devreme cu maximum 4 zile (perioadă între administrări minim 10 zile) pentru perioada de inițiere (între dozele 1-3), maximum 7 zile (între dozele 3 si 4) și maximum 30 de zile (perioadă între adminstrări minimă 3 luni) pentru perioada de continuare,
- în situațiile de mai sus la următoarea administrare pacientul reia calendarul lui prestabilit de injectare, astfel dacă a venit cu 30 de zile înainte de 4 luni injectarea următoare se va face la 4 luni +30 zile, daca a venit cu o intarziere de 30 zile urmatoarea injectare se va face dupa 3 luni.

b. Mod de administrare

Nusinersen este destinat administrării intratecale, prin puncţie lombară. Tratamentul trebuie administrat de către profesionişti în domeniul sănătăţii cu experienţă în efectuarea puncţiilor lombare.

Nusinersen se administrează, conform RCP, sub formă de injecţie intratecală în bolus, pe parcursul a 1 până la 3 minute, folosind un ac de anestezie spinală. Injecţia nu trebuie administrată în zonele în care pielea prezintă semne de infecţie sau inflamaţie. Se recomandă ca volumul de lichid cefalorahidian (LCR) echivalent cu volumul de nusinersen soluţie injectabilă care urmează a fi injectat să fie eliminat înainte de administrare.

Măsuri speciale:

- poate fi necesară sedarea, în funcţie de starea clinică a pacientului;
- ecografia sau altă tehnică imagistică pot fi luate în considerare pentru a ghida administrarea intratecală de nusinersen, în special la pacienţii cu vârsta mai mică şi la pacienţii cu scolioză;
- analiza LCR la orice administrare: analiza biochimică, celule +\- culturi.
- trebuie utilizată tehnica aseptică la pregătirea şi administrarea nusinersen conform instrucţiunilor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului,

Notă: Pacienţii trataţi cu nusinersen vor primi concomitent îngrijirile standard conform Declaraţiei de Consens pentru îngrijirile standard acordate pacienţilor cu Atrofie Musculară Spinală (vaccinuri, profilaxia infecţiilor cu virus sinciţial respirator, aport nutriţional adecvat, suport respirator la nevoie).

VII. CRITERII DE EVALUARE ŞI MONITORIZARE

A. <u>Pacienţi cu AMS Tip I</u>

Se recomandă evaluarea la iniţierea tratamentului şi la fiecare 4 luni, cu prilejul vizitei pentru administrarea tratamentului cu nusinersen. Pacientul va fi monitorizat pe Fişa Iniţială şi Fişa de follow-up (Anexa 1).

1. Date generale:

- data apariţiei simptomelor,
- data diagnosticului,

- status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătății
- date antropometrice (greutate, înălţime, IMC), curbele de creștere (WHO),
- respirație paradoxală DA/NU,
- scolioză: DA/NU,
- retracții musculare: DA (și localizare) /NU

2. Date despre îngrijirile de suport:
- modul de alimentaţie: oral/sondă nasogastrică/gastrostomie
- kinetoterapie: DA/NU
- fizioterapie respiratorie: DA/NU
- utilizare cough-assist: DA/NU
- ventilaţie asistată: DA/NU, cu caracter non-invaziv/invaziv, diurnă / nocturnă

3. Teste de laborator:
Se recomandă efectuarea lor la iniţierea tratamentului, la 6 luni şi la fiecare prezentare pentru continuarea tratamentului:
- hemoleucogramă complete,
- teste de coagulare: INR, TTPa,
- teste ale funcţiei hepatice: ALT, AST, bilirubina,
- teste ale funcţiei renale: creatinina, uree, proteinuria,
- ASTRUP, VSH, proteina C reactivă.

4. Criterii de evaluare a eficacităţii a tratamentului
a. Evaluarea funcţiei musculare:
- criteriile de evaluare conform standardelor pentru dezvoltarea copilului ale Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (susţine capul da/nu, stă aşezat da/nu; se deplasează da/nu) (Anexa 2)
- numărul de puncte - Scala Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) - Secţiunea 2 (Anexa 2)
- numărul de puncte - Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND) (Anexa 2)

b. Evaluarea funcţiei respiratorii
- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator

c. Alte criterii:
- numărul episoadelor de infecţii ale căilor respiratorii inferioare faţă de vizita precedentă,
- necesitatea internărilor pentru infecţii respiratorii - Nu/Da (de câte ori),
- necesitatea internărilor pentru alte motive - Nu/Da (de câte ori).

B. <u>Pacienţi cu AMS tip II sau III</u>
Se recomandă evaluarea la iniţierea tratamentului şi la fiecare 4 luni, la momentul vizitelor pentru administrarea tratamentului. Pacienţii vor fi monitorizaţi pe Fişa Iniţială şi Fişa de follow-up (Anexa 1).

1. Date generale:
- data apariţiei simptomelor,

- data diagnosticului,
- status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătății
- date antropometrice (greutate, înălţime, IMC), curbele de creștere (WHO),
- scolioză: DA/NU,
- retracții musculare: DA (și localizare) /NU

2. Date despre îngrijirile de suport:
- modul de alimentaţie: oral/sondă nasogastrică/gastrostomie
- kinetoterapie: DA/NU
- fizioterapie respiratorie: DA/NU
- utilizare cough-assist: DA/NU
- ventilaţie asistată: DA/NU, cu caracter non-invaziv/invaziv, diurnă / nocturnă

3. Teste de laborator:
Se recomandă efectuarea lor la iniţierea tratamentului, la 6 luni şi la fiecare a doua prezentare pentru continuarea tratamentului:
- hemoleucogramă completă
- teste de coagulare: INR, TTPa
- teste ale funcţiei hepatice: ALT, AST, bilirubina
- teste ale funcţiei renale: creatinina, uree, proteinurie
- ASTRUP, proteina C reactivă

4. Criterii de evaluare a eficacităţii a tratamentului
a. Evaluarea funcţiei musculare:
- mers DA/NU, independent/dispozitive mecanice
- numărul de ore petrecute în scaunul rulant
- numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) Secţiunea 2 (Anexa 2)
- numărul de puncte aferente scalei Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND) (Anexa 2)
- distanta exprimata in metri obţinuta la testul de mers - 6 Minutes Walking Test (6MWT) (Anexa 2)
- numărul de puncte obţinut la testul pentru funcţionalitatea membrului superior - Upper Limb Module (RULM), versiunea revizuită (Anexa 2)
- numărul de puncte aferente Scalei Funcționale Motorii Hammersmith Extinse (HFMSE) (Anexa 2)

b. Evaluarea funcţiei respiratorii
- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator;
- spirometria (> 4 ani): FVC şi FEV1

c. Alte criterii:
- numărul episoadelor de infecţii ale căilor respiratorii inferioare faţă de vizita precedentă;
- necesitatea internărilor pentru infecţii respiratorii - NU/DA (de câte ori)
- necesitatea internărilor pentru alte motive - NU/DA (de câte ori)

C. <u>Pacienţi cu AMS presimptomatici</u>

Se recomandă evaluarea la iniţierea tratamentului şi la fiecare 4 luni, cu prilejul vizitei pentru administrarea tratamentului cu nusinersen. Pacientul va fi monitorizat pe Fişa Iniţială şi Fişa de follow-up (Anexa 1)

1. Date generale:

- status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătății,
- date antropometrice (greutate, înălţime, IMC), curbele de creștere (WHO),
- examen clinic general și neurologic

2. Date despre îngrijirile de suport:

- modul de alimentaţie: oral/sondă nasogastrică/gastrostomie
- fizioterapie respiratorie: da/nu
- ventilaţie asistată: Da/Nu, cu caracter invaziv/non-invaziv
- ventilaţie mecanică: Da/Nu

Notă: date important de menționat în evoluția pacientului, în cazul în care acesta devine simptomatic.

3. Teste de laborator:

Se recomandă efectuarea lor la iniţierea tratamentului, la 6 luni şi la fiecare prezentare pentru continuarea tratamentului:

- hemoleucogramă completă
- teste de coagulare: INR, TTPa
- teste ale funcţiei hepatice: ALT, AST, bilirubina
- teste ale funcţiei renale: creatinina, uree, proteinurie.
- ASTRUP, VSH, proteina C reactivă

4. Criterii de evaluare a eficacităţii tratamentului

a. Evaluarea funcţiei musculare:

- criteriile de evaluare conform standardelor pentru dezvoltarea copilului ale Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (susţine capul da/nu, stă aşezat da/nu; se deplasează da/nu) (Anexa 2);
- numărul de puncte - Scala Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) - Secţiunea 2 (Anexa 2)
- numărul de puncte - Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND) (Anexa 2)

b. Evaluarea funcţiei respiratorii

- suport ventilator: da/nu
- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator;

c. Alte criterii:

- numărul episoadelor de infecţii ale căilor respiratorii inferioare faţă de vizita precedentă;
- necesitatea internărilor pentru infecţii respiratorii - Nu/Da (de câte ori)
- necesitatea internărilor pentru alte motive - Nu/Da (de câte ori)

VIII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI.

A. <u>Pacienţi cu AMS Tip I</u>

Se va lua în considerare întreruperea tratamentului dacă:

1) Pacientul prezintă efecte adverse severe asociate cu administrarea nusinersen;
2) Datorită stării clinice, riscurile induse de administrarea intratecală a nusinersen pun în pericol viaţa pacientului;
3) Efectele adverse ale nusinersen sau ale administrării intratecale produc o deteriorare a calităţii vieţii pacientului.
4) Lipsa complianței la tratament prin neprezentarea la administrarea tratamentului în zilele programate, cu o întârziere de mai mult de 7 zile pentru primele trei administrări și mai mult de 30 de zile începând cu a 4-a administrare (pentru situațiile de forță majoră)
5) Pacientul sau reprezentantul său legal (în cazul minorilor) nu mai dorește administrarea tratamentului și își retrage consimțământul
6) Înainte de administrarea celei de a VI-a doze (doza de la 10 luni de la iniţierea tratamentului) sau ulterior, la evaluarea clinică, se constată una dintre situaţiile următoare:

a. apare o scădere a funcţiei motorii (măsurată cu Scala HINE secţiunea 2) sau respiratorie (măsurată prin schimbări în suportul ventilator).

- Se consideră semnificativă o scădere a funcţiei motorii sau pierderea unui punct la fiecare dintre criteriile motorii din Scala HINE - secţiunea 2 (controlul capului, răsucire, şedere, mers târât, susţinere în picioare, mers), cu excepţia categoriei mişcare de pedalare, la care se consideră semnificativă pierderea a două puncte.
- Se consideră semnificativă o scădere a funcţiei respiratorii dacă este necesară instituirea ventilaţiei asistate permanente (> 16 h/zi ventilaţie continua sau traheostomie, în absenţa unui episod acut reversibil).

Notă: Evaluarea pe baza scalelor menţionate se va face de către profesionişti în sănătate cu experienţă în utilizarea lor (medici, kinetoterapeuţi).

b. nu s-a înregistrat nici o modificare a funcţiei motorii (nici scădere nici ameliorare, conform criteriilor de răspuns prin aplicarea Scalei HINE - Secţiunea 2). La aceştia se vor administra încă 2 doze de nusinersen (încă 8 luni de tratament). Dacă nici după aceste două administrări nu se remarcă nicio îmbunătăţire a scorului pe Scala HINE secţiunea 2 (pacient este stabil comparativ cu administrarea celei de a VI-a doze) se va decide oprirea tratamentului.

Notă: Din acest moment, pacientul va continua monitorizarea clinică. Dacă se produce o înrăutăţire a stării clinice care poate fi corelată cu întreruperea tratamentului (la 8 luni de la oprirea tratamentului se produce pierderea unui punct la fiecare dintre criteriile motorii din Scala HINE - secţiunea 2 - controlul capului, răsucire, şedere, mers târât, susţinere în picioare, mers, cu excepţia categoriei mişcare de pedalare, la care se consideră semnificativă pierderea a două puncte) se va evalua oportunitatea reintroducerii tratamentului.

În cazul ameliorării, se continuă tratamentul şi se va realiza evaluarea premergătoare administrării nusinersen la fiecare 4 luni. Se va avea în vedere discontinuarea tratamentului în cazul în care se înregistrează două scăderi consecutive ale funcţiei motorii faţă de evaluarea anterioară.

B. <u>Pacienţi cu AMS Tip II sau Tip III</u>

Se va lua în considerare întreruperea tratamentului dacă:

1) Nu se produce o îmbunătăţire de cel puţin $\geq$ 3 puncte pe scala HFMSE la doi ani de la instituirea tratamentului. La pacienţii care au capacitatea de a merge se va lua în

considerare suplimentar dacă nu apare o creştere a distanţei parcurse la testul mersului în 6 minute (6 MWT) de > 30 metri. La pacienţii care nu au capacitatea de a merge, se va lua în considerare suplimentar, dacă nu apare o creştere cu > 2 puncte pe scala adresată membrelor superioare (RULM). Testările cu cele două scale adiţionale se vor face concomitent cu HFMSE.

2) După 8 luni de tratament (2 administrări) de la progresul funcţional obţinut la 2 ani se constată o deteriorare până la nivelul bazal anterior ameliorării, se are în vedere discontinuarea tratamentului în funcţie de rezultatele obţinute după încă o nouă administrare şi o nouă evaluare la 4 luni.
3) După 8 luni de tratament (2 administrări) de la progresul funcţional obţinut la 2 ani se constată o deteriorare parţială faţă de nivelul bazal anterior ameliorării, se are în vedere discontinuarea tratamentului după alte două administrări.
4) După 2 ani de la iniţierea tratamentului nu se obţine niciun progres funcţional. În cazul în care apare o înrăutăţire semnificativă a situaţiei motorii care se poate atribui discontinuării tratamentului (la 8 luni de la oprire se constată o pierdere de > 3 puncte pe scala HFMSE), se va evalua oportunitatea reintroducerii tratamentului;
5) În cazul deteriorării importante a funcţiei respiratorii, dacă este necesară instituirea ventilaţiei asistate permanente (> 16 h/zi ventilaţie continuă în absenţa unui episod acut reversibil sau traheostomia), fără existenţa unei cauze acute.
6) Pacientul prezintă efecte adverse severe asociate cu administrarea nusinersen;
7) Datorită stării clinice, riscurile induse de administrarea intratecală a nusinersen pun în pericol viaţa pacientului;
8) Efectele adverse ale nusinersen sau ale administrării intratecale produc o deteriorare a calităţii vieţii pacientului.
9) Lipsa complianței la tratament prin neprezentarea la administrarea tratamentului în zilele programate, cu o întârziere de mai mult de 7 zile pentru primele trei administrări și mai mult de 30 de zile începând cu a 4-a administrare (pentru situațiile de forță majoră)
10) Pacientul sau reprezentantul său legal (în cazul minorilor) nu mai doreste administrarea tratamentului și își retrage consimțământul.

C. <u>Pacienţii cu AMS presimptomatici</u>

1) Pacientul prezintă efecte adverse severe asociate cu administrarea nusinersen;
2) Riscurile induse de administrarea intratecală a nusinersen pun în pericol viaţa pacientului;
3) Efectele adverse ale nusinersen sau ale administrării intratecale produc o deteriorare a calităţii vieţii pacientului;
4) Lipsa complianței la tratament prin neprezentarea la administrarea tratamentului în zilele programate, cu o întârziere de mai mult de 7 zile pentru primele trei administrări și mai mult de 30 de zile începând cu a 4-a administrare (pentru situațiile de forță majoră);
5) Pacientul sau reprezentantul său legal (în cazul minorilor) nu mai doreste administrarea tratamentului și își retrage consimțământul.

IX. PRESCRIPTORI

Tratamentul trebuie iniţiat numai de către un medic cu experienţă în gestionarea atrofiei musculare spinale (AMS), din specialităţile neurologie pediatrică sau neurologie.

Administrarea tratamentului se va realiza în unităţi sanitare nominalizate pentru derularea programului, în care pot fi asigurate condiţiile de asepsie/antisepsie şi unde există echipele multidisciplinare necesare şi specializate în îngrijirea pacienţilor cu AMS.

Injectarea intratecală se va face de către profesionişti în domeniul sănătăţii cu experienţă în efectuarea puncţiilor lombare.

ANEXA 1

FISA EVALUARE INITIALA
AMIOTROFIE SPINALA

Data:

Nume:

Prenume:

CNP:

Tip AMS:

1. **Date generale:**

Data apariției simptomelor:

Data diagnosticului:

Diagnostic genetic:

- deletie homozigota /mutatie heterozigota compusa gena SMNI
- numar copii SMN2

Status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătății:

Date antropometrice: G= L= IMC=

Temperatura:

FR:

AV: TA:

Curbele de creștere (WHO)

- ascendenta/stationara/descendenta

Respirație paradoxală:

- DA/NU

Scolioză

- DA/UN
- unghi Cobb:

Interventie chirurgicala pentru scolioza:

- DA/NU
- DATA
- INSTITUTIA

Retractii musculare:

- DA/NU
- Localizare

2. Date despre îngrijirile de suport:

Modul de alimentație:

- oral
- sondă nasogastrică
- gastrostomă

Fizioterapie respiratorie:

- DA / NU

Kinetoterapie

- DA/NU
- Nr zile/sapatamana

Dispositive ortotice

- Da/nu
- Descriere

Utilizare cough-assist:

- DA/NU

Ventilaţie asistată:

- DA/NU
- cu caracter non-invaziv/invaziv
- diurnă / nocturnă

3. Teste de laborator :

Se recomandă efectuarea lor la inițierea tratamentului, la 6 luni și la fiecare a doua prezentare pentru continuarea tratamentului

- hemoleucogramă completă
- teste de coagulare: INR, TTPa
- teste ale funcției hepatice: ALT, AST, bilirubina
- teste ale funcției renale: creatinina, uree, proteinurie
- ASTRUP
- proteina C reactiva

4. Criterii de evaluare a eficacităţii a tratamentului

a. Evaluarea funcției musculare:

- Criteriile de evaluare conform standardelor pentru dezvoltarea copilului ale Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (susţine capul da/nu, stă aşezat da/nu; se deplasează da/nu) (WHO)
- mers
  - DA/NU
  - independent/dispozitive mecanice (ortotice)
- numărul de ore petrecute în scaunul rulant
- numarul de puncte aferente Scalei *Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) Secțiunea 2*
- numarul de puncte aferente scalei *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease* (CHOP-INTEND)
- numarul de puncte aferente Scalei *Hammersmith FunctionalMotor Scale - Expanded (HFMSE)*
- numarul de puncte aferente scalei Clasificarii Egen Versiuea a 2-a (EK 2)
- distanta obtinuta in metri la testul de mers - *6 Minutes Walking Test* (6MWT)
- numărul de puncte obținut la testul pentru funcționalitatea membrului superior - *Upper Limb Module (RULM)*, versiunea revizuită.

b. Evaluarea funcției respiratorii

- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator:
- spirometría (> 4 ani):
  - FVC:
  - FEV1:

c. Alte criterii:

- numărul episoadelor de infecții ale căilor respiratorii inferioare in ultimele 3 luni:

- necesitatea internărilor pentru infecții respiratorii - in ultimele 3 luni : NU/DA (de câte ori)
- necesitatea internărilor pentru alte motive in ultimele 3 luni: NU/DA (de câte ori)

FISA EVALUARE FOLLOW-UP
AMIOTROFIE SPINALA

Data:

Nume

Prenume

CNP:

Tip AMS:

Numar injectare:

Reactii adverse :

- **DA/NU**
- **Descriere**

1. Date generale:

Data apariției simptomelor:

Data diagnosticului:

Status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătății:

Date antropometrice: G= L= IMC=

Temperatura:

FR:

AV: TA:

Curbele de creștere (WHO)

- ascendenta/stationara/descendenta

Respirație paradoxală:

- DA/NU

Scolioză

- DA/UN
- unghi Cobb:

Interventie chirurgicala pentru scolioza:

- DA/NU
- DATA
- INSTITUTIA

Retractii musculare:

- DA/NU
- Localizare

2. Date despre îngrijirile de suport:

Modul de alimentație:

- oral
- sondă nasogastrică
- gastrostomă

Fizioterapie respiratorie:
- DA / NU

Kinetoterapie
- DA/NU
- Nr zile/sapatamana

Dispositive ortotice
- Da/nu
- Descriere

Utilizare cough-assist:
- DA/NU

Ventilaţie asistată:
- DA/NU
- cu caracter non-invaziv/invaziv
- diurnă / nocturnă

3. Teste de laborator :
- Se recomandă efectuarea lor la inițierea tratamentului, la 6 luni și la fiecare a doua prezentare pentru continuarea tratamentului

- hemoleucogramă complete
- teste de coagulare: INR, TTPa
- teste ale funcției hepatice: ALT, AST, bilirubina
- teste ale funcției renale: creatinina, uree, proteinuria
- ASTRUP
- proteina C reactiva

4. Criterii de evaluare a eficacității a tratamentului

a. Evaluarea funcției musculare:
- Criteriile de evaluare conform standardelor pentru dezvoltarea copilului ale Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (susţine capul da/nu, stă aşezat da/nu; se deplasează da/nu) (WHO)
- mers
  - DA/NU
  - independent/dispozitive mecanice (ortotice)
- numărul de ore petrecute în scaunul rulant
- numarul de puncte aferente Scalei *Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) Secțiunea 2*
- numarul de puncte aferente scalei *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease* (CHOP-INTEND)
- numarul de puncte aferente Scalei *Hammersmith FunctionalMotor Scale - Expanded (HFMSE)*

- numarul de puncte aferente scalei Clasificarii Egen Versiuea a 2-a (EK 2)
- distanta obtinuta in metri la testul de mers - *6 Minutes Walking Test* (6MWT)
- numărul de puncte obținut la testul pentru funcționalitatea membrului superior - *Upper Limb Module (RULM)*, versiunea revizuită.

b. Evaluarea funcției respiratorii

- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator:
- spirometría (> 4 ani):
  - FVC:
  - FEV1

c. Alte criterii:

- numărul episoadelor de infecții ale căilor respiratorii inferioare in ultimele 3 luni:
- necesitatea internărilor pentru infecții respiratorii - in ultimele 3 luni : NU/DA (de câte ori)
- necesitatea internărilor pentru alte motive in ultimele 3 luni: NU/DA (de câte ori)

ANEXA 2

Scala dezvoltare motorie pe etape (WHO)

Descriere	**Da pana in prezent (varsta- an, luna)**	**Niciodata**	**Da, dar a pierdut-o (varsta- an, luna)**
Sustine capul			
Se rostogoleste			
Sta in sezut independent			
Se taraste			
Mentine ortostatismul cu ajutor			
Mentine ortostatismul independent			
Merge cu ajutor			
Merge independent			

SCALA CHOP INTEND

Nume: Diagnostic:
RM: Varsta gestationala:
Data examinarii: Ora examinarii: Timpul de la ultima masa:
Data nasterii: Starea de sanatate actuala: IACRS □ Sonda nazogastrica □ BIPAP □ SHR/zi ____ SHR fara BIPAP la testare ____

Punct	**Pozitie**	**Procedura de testare**	**Raspuns evaluat**		**Scor**	
1 Miscarea spontana (extremitatea superioara)	Decubit dorsal	Observat pe parcursul testului Poate elibera membrul sau poate stimula copilul pentru a obtine raspunsul	Miscarea antigravitationala a umarului (coatele desprinse de suprafata de contact)	**4**	**Stg.** **Dr.**	Partea cea mai buna: Stare:
			Miscare antigravitationala active (mana si antebratul desprinse de suprafata de contact)	**3**		
			Miscarea articulatiei pumnului	**2**		
			Miscarea degetelor	**1**		
			Nici o miscare a membrelor	**0**		
2 Miscarea spontana (extremitatea inferioara)	Decubit dorsal	Observat pe parcursul testului Poate elibera membrul sau poate stimula copilul pentru a obtine raspunsul	Miscarea antigravitationala a soldului (picioarele si genunchii desprinsi de suprafata de contact)	**4**	**Stg.** **Dr.**	Partea cea mai buna: Stare:
			Miscarea antigravitationala de adductie a soldului/ rotatie interna (genunchii desprinsi de suprafata de contact)	**3**		
			Miscare activa a genunchilor cu eliminarea gravitatiei	**2**		
			Miscarea gleznelor	**1**		
			Nici o miscare a membrelor	**0**		
3 Strangerea cu mana	Decubit dorsal	Forta de strangere: puneti degetul in palma si ridicati pana cand umarul se desprinde de pe suprafata; observati cand copilul slabeste strangerea. Puteti folosi jucarii cu diametru asemenator pentru copiii mai mari.	Mentine strangerea cu mana, cu umarul desprins de pat	**4**	**Stg.** **Dr.**	Partea cea mai buna: Stare:
			Mentine strangerea, cu cotul desprins de pat (umerii pe suprafata)	**3**		
			Mentine strangerea, cu antebratul desprins de pe suprafata (cotul sustinut pe suprafata)	**2**		
			Mentine strangerea doar fara tractiune	**1**		
			Nu poate mentine strangerea	**0**		
4 Capul in pozitie mediana cu stimulare vizuala *	Decubit dorsal, capul pe linie mediana	Stimularea vizuala este oferita cu ajutorul unei jucarii. Daca capul este mentinut pe linie mediana timp de 5 secunde: Pozitionati capul in rotatie maxima si aplicati stimulul visual pentru a incuraja intoarcerea	Revine de la rotatia maxima pe linie mediana.	**4**	**Stg > Dr.** **Dr > Stg.**	Partea cea mai buna: Stare:
			Intoarce capul partial pana la linia mediana	**3**		
			Mentine pozitia mediana pentru 5 sec. sau mai mult	**2**		
			Mentine pozitia mediana mai putin de 5 secunde	**1**		
			Capul cade in lateral, nu incearca sa revina pe median.	**0**		

		capului pe median.				
5 Adductorii soldului	Decubit dorsal, fara scutec	Coapsele flectate si adduse. Picioarele departate la nivelul soldurilor, coapsele paralele, genunchii usor departati.	Mentine genunchii desprinsi de pe suprafata patului > 5 sec sau ridica picioarele de pe suprafata.	**4**	**Stg.** **Dr.**	Partea cea mai buna: Stare:
			Mentine genunchii desprinsi de pe suprafata patului intre 1-5 sec.	**2**		
			Nicio incercare de a mentine genunchii desprinsi de pe suprafata	**0**		
6 Rotirea: provocata de la picioare *	Decubit dorsal (bratele lateral), mentineti partea testata deasupra, rotiti dinspre partea testata.	1. Apucati partea inferioara a coapsei copilului, flectati soldul si genunchiul si adduceti peste linia mediana, aducand pelvisul vertical, mentineti tractiunea si opriti-va in aceasta pozitie. 2. Daca copilul se rostogoleste, aplicati tractiune pe diagonala la 45° si opriti-va pentru a permite copilului sa incerce sa deroteze corpul.	Cand este aplicata tractiunea la sfarsitul manevrei, se roteste pe burta cu redresarea laterala a capului.	**4**	**La Stg.** **La Dr.**	Partea cea mai buna: Stare:
			Se roteste lateral pana pe burta fara redresarea laterala a capului, eliberand bratul incarcat de greutate pentru a finalize rostogolirea.	**3**		
			Pelvisul, trunchiul si bratul se ridica de pe suprafata, capul se roteste spre lateral, bratul vine in fata corpulu	**2**		
			Pelvisul, trunchiul si bratul se ridica de pe suprafata, capul se intoarce lateral. Bratul ramane in spatele trunchiului	**1**		
			Pelvisul este ridicat pasiv de pe suprafata de sprijin	**0**		
7 Rotirea: provocata de la brate *	Decubit dorsal (bratele lateral), mentineti partea testata deasupra, rotiti dinspre partea testata.	1. Tineti copilul de cot, miscati-l spre umarul opus, mentineti tractiunea asupra membrului si opriti-va cu umerii vertical, permiteti copilului sa deroteze. 2. Daca pelvisul ajunge la vertical, continuati sa aplicati tractiune.	Se roteste pe burta cu redresarea laterala a capului.	**4**	**La Stg.** **La Dr.**	Partea cea mai buna: Stare:
			Se roteste lateral pana pe burta fara redresarea laterala a capului; trebuie sa elibereze complet bratul incarcat de greutate pentru a finaliza rostogolirea.	**3**		
			Se roteste spre lateral, piciorul vine in adductie, aducand pelvisul vertical.	**2**		
			Capul se intoarce spre lateral, umarul si trunchiul se ridica de pe suprafata de sprijin.	**1**		
			Capul se intoarce spre lateral; corpul ramane moale sau umarul se ridica pasiv.	**0**		
Punct	**Pozitie**	**Procedura de testare**	**Raspuns evaluat**		**Scor**	
8 Flexia umarului si a cotului si abductia orizontala.	Decubit lateral, bratul de sus sprijinit pe corp, extensie umar si flexie cot de 30° (fixati bratul de jos daca e necesar)	Prezentati rapid o jucarie la lungimea bratului in dreptul umarului (se aplica stimularea si se observa miscarea spontana)	Ridica mana de pe suprafata cu miscarea antigravitationala a bratului	**4**	**Stg.** **Dr.**	Partea cea mai buna: Stare:
			Capabil sa flecteze umarul la 45° , fara miscare antigravitationala a bratului.	**3**		
			Flexeaza cotul dupa ce bratul cade de pe corp.	**2**		
			Capabil sa ridice bratul de pe corp.	**1**		
			Nicio incercare	**0**		
			Abduce sau flexeaza umarul la 60°	**4**		Partea

9 Flexia umarului si a cotului	Sezand in poala sau pe o suprafata, cu sprijin la cap si trunchi (20° reclinatie)	Oferiti stimulul pe linie mediana si la nivelul umarului, la lungimea bratului (se aplica stimularea si se observa miscarea spontana)	Abduce sau flexeaza umarul la 30°	**3**	**Stg.**	cea mai buna:
			Orice flexie sau abducte a umarului	**2**		
			Flexeaza doar cotul	**1**		
			Nici o incercare de a ridica bratul	**0**	**Dr.**	Stare:
10 Extensia genunchiului	Sezand in poala sau la marginea suprafetei, cu sprijin la cap si trunchi (20° reclinatie), coapsele paralele cu solul	Gadilati suprafata plantara a piciorului sau ciupiti usor degetul mare	Extinde genunchiul > 45°	**4**	**Stg.**	
			Extinde genunchiul intre 15°- 45°	**2**		
			Orice extensie vizibila a genunchiului	**1**	**Dr**	
			Nici o extensie vizibila a genunchiului	**0**		
11 Flexia soldului si dorsiflexia piciorului	Tineti copilul sprij de corpul dvs cu picioarele libere, cu fata spre exterior. Sustineti copilul la niv abdomen, cu capul asezat intre bratul dvs si torace	Strangeti piciorul sau ciupiti usor degetul mare	Flexia soldului sau genunchiului > 30°	**4**	**Stg.**	
			Orice flexie de sold sau genunchi	**3**	**Dr**	
			Doar dorsiflexia gleznei	**2**		
			Nicio miscare active a soldului, genunchiului sau gleznei	**0**		
12 Controlul capului *	Sezand cu sprijin la umeri si trunchiul drept	Puneti copilul in sezand rotund cu capul drept si support dat la nivelul umerilor (in fata si in spate) (puteti amana scorul 1 si 4 pana la finalul testului)	Ridica capul vertical din flexie si il intoarce stg-dr	**4**		
			Mentine capul drept >15 sec (oscilatii cap=scor 2)	**3**		
			Mentine capul pe median >5 sec cu capul inclinat pana la 30° in flexie sau extensie	**2**		
			Ridica sau roteste capul activ, din flexie, de 2 ori in 15 sec (nu luati in considerare daca miscarea se face o data cu respiratia)	**1**		
			Niciun raspuns, capul atarna.	**0**		
13 Flexia cotului. Eval cu item 14	Decubit dorsal	Raspunsul la tractiune: trageti copilul in sezand cu extensia bratelor la un unghi de 45°, pana in punctul in care capul aproape se ridica de pe suprafata	Flexeaza cotul	**4**	**Stg.**	
			Contractie vizibila a bicepsului, fara flexia cotului	**2**		
			Nici o contractie vizibila	**0**	**Dr**	
14 Flexia gatului. Evaluati cu item 13	Decubit dorsal	Raspunsul la tractiune: tineti in pozitie mediana articulatia pumnului, la nivel proximal, umarul la 45°, pana	Ridica capul de pe pat	**4**		
			Contractia vizibila a muschiului SCM	**2**		
			Nicio contractie musculara	**0**		

		in punctul in care capul aproape se ridica de pe suprafata				
15 Extensia capului/ gatului (Landau)	Suspensie ventrala: cu fata in jos, tinut cu o mana la nivelul abdomenului superior	Stimulati de-a lungul coloanei vertebrale, de la gat pana la sacru. Cand axul coronal al capului e paralel cu suprafata patului = 0° (orizontal)	Extinde capul in plan orizontal sau deasupra	**4**		
			Extinde capul partial, dar nu in plan orizontal	**2**		
			Nu face extensia capului	**0**		
16 Incurbarea spinal (Galant)	Suspensie ventrala: cu fata in jos, tinut cu o mana la nivelul abdomenului superior	Stimulati paravertebralii toracolombari pe dreapta si apoi pe stanga sau gadilati abdomenul sau piciorul sau inclinati copilul cu includerea reflexului Galant. Pentru copii de peste 10 kg genunchii si capul pot fi atinse.	Misca pelvisul catre partea stimulata	**4**	**Stg.**	
			Contractii musculare paravertebrale vizibile	**2**	**Dr**	
			Nici un raspuns	**0**		
Scor total, cel mai bun scor inregistrat pe fiecare parte pentru fiecare item (maxim 64 de puncte):						

Adaptat dupa Test of Infant Motor Performance, Campbell, SK; et al. 2001.

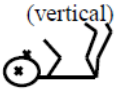
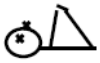
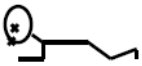
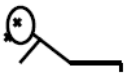
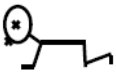
Contracturi

Stg. □ Dr □ Flexia genunchiului
Stg. □ Dr. □ Flexia plantară a gleznei (Genunchiul se extinde <20 de grade)
Stg. □ Dr. □ Miscarea de adductie a soldului Stg. □ Dr. □ Contractura BIT
(Notati daca piciorul nu se poate roti si adduce pentru a atinge suprafata in pozitie de decubit dorsal)
Stg. □ Dr. □ Elongarea umarului
Stg. □ Dr. □ Flexia cotului
Stg. □ Dr. □ Rotatia gatului
Stg. □ Dr. □ Flexia laterala a gatului
□ Plagiocefalie □ Curbatura fixa a coloanei vertebrale

Evaluarea starii comportamentale *(Brazelton, TB. Neonatal Behavioral Assessment Scale, 2nd ed.,1984)*:
Starea 1 Somn profund
Starea 2 Somn usor
Starea 3 Somnoros sau semi-adormit
Starea 4 Alert, cu privirea vie
Starea 5 Ochii deschisi, activ
Starea 6 Plans

HAMMERSMITH INFANT NEUROLOGICAL EXAMINATION

(HINE) – SECTIUNEA 2 – ETAPELE MOTORII

	0	1	2	3	4	SCOR
Controlul capului	Incapabil sa mentina capul in pozitie verticala (normal<3luni)	Balanseaza (normal la 4 luni)	Tot timpul mentinut in pozitie vertical (normal la 5 luni)			
Sezand	Nu poate sta in sezand	Sta cu sprijin la sold (normal la 4 luni)	Se sprijina (normal la 6 luni)	Sta stabil (normal la 7-8 luni)	Pivoteaza (se roteste) (normal la 9 luni)	
Prinderea voluntara	Nu prinde	Foloseste toata mana	Index si police, dar cu prindere imatura	Prinderea pensa		
Abilitatea de a lovi cu picioarele (in decubit dorsal)	Nu loveste cu picioarele	Loveste orizontal, fara a ridica picioarele	Loveste in sus (vertical)  (normal la 3 luni)	Atinge piciorul (normal la 4-5 lu)	Atinge degetele de la picioare  (normal la 5-6 lu)	
Rostogolire	Nu se rostogoleste	Se rostogoleste pe o parte (normal la 4 luni)	De pe burta pe spate (normal la 6 luni)	De pe spate pe burta (normal la 6 luni)		
Tarare	Nu ridica capul	Pe coate  (normal la 3 luni)	Pe mana intinsa  (normal la 4 luni)	Tarare plata pe abdomen (normal la 8 luni)	Tarare pe maini si genunchi  (normal la 10 lu)	
Ortostatism	Nu isi sustine greutatea	Sustine greutatea (normal la 4 luni)	Sta cu sprijin (normal la 7 luni)	Sta fara ajutor (normal la 12 lu)		
Mers		Topaie/sare (normal la 6 luni)	Merge lateral (merge tinandu-se) (normal la 12 luni)	Merge independent (normal la 15 lu)		

Scor total: …… / 26

SCALA HAMMERSMITH EXTINSA (HFMSE)

Nume:
Data nasterii:
Data evaluarii:
Timpul pt completarea testului:
Data chirurgiei spinale:
Evaluator:

Incercuiti cel mai mare nivel de mobilitate independenta
LDC = limitat de contracture
Nici unul - Se roteste - Se taraste pe fese - Se taraste/Merge in patru labe - Merge cu carje/ cadru/ cadru cu roti - Merge cu OGGP/OGP - Merge independent
Comentariu:……
……..

Test	**Instructiuni**	**2**	**1**	**0**	**L D C**	**S =**	**Comentarii** **S= scor**
1. Pozitia sezanda pe suport/ scaun. Poate fi la marginea suportului sau pe suport/pode a. Notati cel mai bun rezultat	a. *Poți sta în șezut pe masa de tratament/scaun, fără să te sprijini pe mâini, până număr la 3? (Fără sprijin la spate/labele picioarelor +/- sprijin)*	Poate sta în șezut fără a se sprijini pe mâini 3 secunde sau peste	Are nevoie să se sprijine pe o mână pentru a-și menține echilibrul timp de 3 secunde	Are nevoie să se sprijine pe ambele mâini pentru a-și menține echilibrul Nu poate sta în șezut			b. **Elementul 1** Postura predominantă a coloanei vertebrale c. d. e. f. g. h. i. Postura predominantă a picioarelor j. k. l. m. n. *Încercuiți postura predominantă a coloanei vertebrale și cea a picioarelor*
2. Poziție șezândă cu picioarele întinse Picioarele întinse = genunchii pot fi flexați, rotulele îndreptate în sus, gleznele departate la	*Poți sta în șezut pe podea/masa de tratament, fără să te sprijini pe mâini, cu picioarele drepte, până număr la 3?*	Poate să șadă pe podea/masa de tratament cu picioarele drepte fără a se sprijini pe mâini timp de 3 secunde	Poate să șadă pe podea/masa de tratament cu picioarele drepte sprijinindu-se într-o mână timp de 3 secunde	Poate să șadă cu picioarele întinse sprijinindu-se pe ambele mâini timp de 3 secunde Sau nu poate să șadă cu picioarele intinse			

< 10 cm între ele							
3. O mână pe cap în poziție șezândă Mâinile trebuie să atingă capul deasupra nivelului urechilor	*Poți duce o mână pe cap fără să îți îndoi gâtul ?*	Poate să ducă o mână pe cap. Capul și trunchiul rămân stabile	Poate duce mâna pe cap doar dacă își flexează capul	Nu-și poate duce mâna la cap nici dacă foloseste mișcări ale capul și trunchiului			Dr / Stg
4. Două mâini pe cap în poziție șezândă Mâinile trebuie să atingă capul deasupra nivelului urechilor	*Poți duce ambele mâini pe cap în același timp fără să-ți îndoi gâtul ?*	Poate pune ambele mâini pe cap, brațele nu ating părțile laterale. Capul și trunchiul rămân stabile	Poate pune mâinile pe cap, dar numai prin flexie a capului sau prin înclinare laterală sau prin mișcarea de catarare a mâinilor în sus sau prin punerea lor pe rând	Nu poate pune ambele mâini pe cap			
5. Rotire din decubit dorsal în decubit lateral	*Te poți roti pe o parte în ambele direcții? Încearcă să nu-ți folosești mâinile*	Poate să facă o jumătate de rotire din decubit dorsal în ambele părți	Poate să facă o jumătate de rotire doar în partea dreaptă sau în cea stângă	Nu poate să facă o jumătate de rotire în nicio parte			Umerii perpendiculari pe podea. Trunchiul și șoldurile aliniate la corp
Test	**Instructiuni**	**2**	**1**	**0**	**L D C**	**S =**	**Comentarii** **S= scor**
6. Rotire din decubit ventral în decubit dorsal spre dreapta	*Te poți roti de pe burtă pe spate în ambele direcții?*	Se intoarce în poziție de decubit dorsal cu brațele libere spre dreapta	Se intoarce în poziție de decubit dorsal folosindu-și brațele pentru a se împinge/trage	Nu se poate intoarce în decubit dorsal			
7. Rotire din decubit ventral în decubit dorsal spre stânga		Se intoarce în poziție de decubit dorsal cu brațele libere spre stânga	Se intoarce în decubit dorsal folosindu-și brațele pentru a se împinge/ trage	Nu se poate intoarce în decubit dorsal			
8. Rotire din decubit	*Te poți roti de*	Se intoarce în poziție de	Se intoarce în poziție de	Nu se poate intoarce în			

dorsal în decubit ventral spre dreapta	*pe spate pe față în ambele direcții?*	decubit ventral cu brațele libere spre dreapta	decubit ventral impingand/ tragandu-se în brațe	decubit ventral			
9. Rotire din decubit dorsal în decubit ventral spre stânga		Se intoarce în poziție de decubit ventral cu brațele libere spre stânga	Se intoarce în poziție de decubit ventral impingand/ tragandu-se în brațe	Nu se poate intoarce în decubit ventral			
10. Din poziție șezândă în poziție întinsă	*Te poți întinde în mod controlat din poziție șezândă?*	Se poate întinde in culcat în mod controlat, prin lateral sau folosindu-se de haine	Se poate întinde prin cădere în față și rotire către lateral	Nu poate sau cade			
11. Sprijinire pe antebrațe	*Te poți sprijini pe antebrațe și să rămâi așa până număr la 3?*	Poate să se sprijine pe coate, cu capul ridicat, timp de 3 secunde	Menține poziția când este așezat, timp de 3 secunde	Nu poate			
12. Ridicarea capului din decubit ventral	*Îți poți ridica capul, ținând brațele în lateral, până număr la 3?*	Poate să-și ridice capul în decubit ventral, cu brațele jos pe langa corp, timp de 3 secunde	Își ridică capul cu brațele poziționate înainte, timp de 3 secunde	Nu poate			
13. Sprijinire pe brațele întinse	*Te poți sprijini cu brațele întinse până număr la 3?*	Poate să sprijine pe brațele întinse, cu capul ridicat, timp de 3 secunde	Poate să sprijine pe brațele întinse, dacă este poziționat, timp de 3 secunde	Nu poate			
14. De la poziția întinsă în poziția șezândă	*Poți trece din poziția întinsă în poziția șezândă fără să te răsucești pe burtă?*	Poate, cu redresare prin lateral	Se întoarce în decubit ventral sau către podea	Nu poate			

15. Statul în patru labe	*Te poți așeza pe mâini și genunchi cu capul sus și să stai așa până număr la 3?*	Poate sta în patru labe - capul sus timp de 3 secunde	Menține poziția când este așezat, timp de 3 secunde	Nu poate			
16. Deplasare în patru labe	*Te poți deplasa în față în patru labe?*	Poate să se deplaseze în patru labe în față - mișcă toate cele patru membre de două sau mai multe ori	Mișcă toate cele patru membre o singură dată	Nu poate			
Test	**Instructiuni**	**2**	**1**	**0**	**L D C**	**S =**	**Comentarii** **S= scor**
17. Ridicarea capului din decubit dorsal	*Îți poți ridica capul și să te uiți la degetele de la picioare cu brațele încrucișate până număr la 3?*	În decubit dorsal, capul trebuie să se ridice pe linia mediană. Bărbia se deplasează către piept. Menține poziția timp de 3 secunde	Capul este ridicat, dar prin flexie laterală sau fără flexia gâtului. Menține poziția timp de 3 secunde	Nu poate			
18. Poziția în picioare cu sprijin	*Poți sta în picioare sprijinindu-te cu o mână până număr la 3?*	Poate sta în picioare sprijinindu-se cu o mână timp de 3 secunde	Poate sta în picioare cu sprijin minim la nivelul trunchiului (nu al șoldului) timp de 3 secunde	Poate sta sprijinindu-se pe mână, având nevoie și de sprijin suplimentar la nivel genunchiului/ șoldului, timp de 3 secunde Sau nu poate			
19. Poziția în picioare fără sprijin	*Poți sta în picioare fără a te sprijini de nimic până număr la 3?*	Poate sta în picioare în mod independent peste 3 secunde	Stă în picioare în mod independent timp de 3 secunde	Stă în picioare doar scurt timp (mai puțin de 3 secunde)			

				Sau nu poate			
20. Pășire	*Poți merge fără niciun ajutor sau aparat de susținere? Arată-mi!*	Poate face peste 4 pași fără ajutor	Poate face 2-4 pași fără ajutor	Nu poate			
21. Flexia șoldului drept în decubit dorsal	*Îți poți aduce genunchiul drept la piept?*	Se obține flexia completă a șoldului	Inițiază flexia șoldului drept și a genunchiului (peste 10% din rangul de mișcare disponibil)	Nu poate			
22. Flexia șoldului stâng în decubit dorsal	*Îți poți aduce genunchiul stâng la piept?*	Se obține flexia completă a șoldului	Inițiază flexia șoldului stâng și a genunchiului (peste 10% din rangul de mișcare disponibil)	Nu poate			
23. Din poziție inalta pe genunchi, în poziția de stat pe genunchiul drept	*Îți poți ridica genunchiul stâng astfel încât laba piciorului să stea lipită de sol, fără a-ți folosi brațele, și să rămâi așa până număr la 10?*	Utilizează brațele pentru tranziție, brațele sunt libere cât stă într-un singur genunchi timp de 10 secunde	Mentine standul pe un genunchi, sprijinindu-se pe un braț timp de 10 secunde	Nu poate			
24. Din poziție inalta pe genunchi, în poziția de stat pe genunchiul stâng	*Îți poți ridica genunchiul drept astfel încât laba piciorului să stea lipită de sol, fără a-ți folosi brațele, și să rămâi așa până număr la 10?*	Utilizează brațele pentru tranziție, brațele sunt libere cât stă într-un singur genunchi timp de 10 secunde	Mentine standul pe un genunchi sprijinindu-se pe un braț timp de 10 secunde	Nu poate			
Test	**Instructiuni**	**2**	**1**	**0**	**L D C**	**S =**	**Comentarii** **S= scor**
25. Din poziție inalta pe	*Te poți ridica în picioare din această poziție,*	Poate, fara ajutorul brațelor	Poate transfera greutatea de	Nu poate			

genunchi, în poziția în picioare, pornind cu piciorul stâng	*pornind cu piciorul stâng, fără a te folosi de mâini? Poate necesita demonstrație*		la nivelul ambilor genunchi (cu sau fără sprijin în brațe)				
26. Din poziție inalta pe genunchi în poziția în picioare, pornind cu piciorul drept	*Te poți ridica în picioare din această poziție, pornind cu piciorul drept, fără a te folosi de mâini? Poate necesita demonstrație*	Poate, fara ajutorul brațelor	Poate îndepărta greutatea de la nivelul ambilor genunchi (cu sau fără sprijin în brațe)	Nu poate			
27. Din poziția în picioare în poziția șezândă	*Te poți așeza pe podea, în mod controlat? Încearcă să nu-ți folosești brațele!*	Poate să se așeze fără a folosi brațele și fără a se prăbuși	Se așază pe podea dar își folosește brațele sau se prăbușește	Nu poate			
28. Ghemuire	*Te poti ghemui? Imaginează-ți că te așezi pe un scaun foarte jos*	Efectuează ghemuirea fara ajutorul bratelor (flexează șoldurile și genunchii la cel puțin 90°)	Inițiază ghemuirea (peste 10%), foloseste sprijinul pe brațe	Nu poate inția			
29. Salt în față 30 cm	*Poți sări cât mai mult, cu ambele picioare, de la această linie până la cealaltă?*	Sare cel puțin 30 cm, cu ambele picioare simultan	Sare între 5 și 27,5 cm, cu ambele picioare simultan	Nu poate sări cu ambele picioare simultan.			
30. Urcarea treptelor folosind balustrada	*Poți urca pe trepte? Te poți folosi de o balustrada*	Urcă 4 trepte folosind balustrada și pășind alternativ	Urcă 2-4 trepte, folosind o balustradă, în orice mod de a păși	Nu poate urca 2 trepte folosind o balustradă			
31. Coborârea treptelor folosind balustrada	*Poți coborî pe trepte? Te poți folosi de o balustrada*	Coboară 4 trepte folosind balustrada și pășind alternativ	Coboară 2-4 trepte, folosind o balustradă, în orice mod de a păși	Nu poate coborî 2 trepte folosind o balustradă			
32. Urcarea treptelor fără a	*Poți urca pe trepte? Încearcă să nu te folosești de balustrada*	Urcă 4 trepte cu brațele libere și	Urcă 2-4 trepte, cu brațele libere, în orice mod	Nu poate urca 2 trepte cu brațele libere			

folosi balustrada		pășind alternativ	de a păși				
33. Coborârea treptelor fără a folosi balustrada	*Poți coborî pe trepte? Încearcă să nu te folosești de balustrada*	Coboară 4 trepte cu brațele libere și pășind alternativ	Coboară 2-4 trepte, cu brațele libere, în orice mod de a păși	Nu poate coborî 2 trepte cu brațele libere			
SCOR		**Rezultate de 2 =**	**Rezultate de 1 =**	**Rezultate de 0 =**	**TOTAL = /66**		

TESTUL DE MERS 6 MINUTE (6MWT)

Subiect:	Data testului (zz/ll/aa): _ _ / _ _ / _ _
Evaluator:	

Lista de verificare pre-test:	Da	Nu	Nu se aplica
1. Pacientul poarta incaltaminte adecvata?	□	□	
2. Pacientul nu poarta nicio orteza deasupra gleznei?	□	□	
3. Subiectul s-a odihnit timp de10 minute ?	□	□	
4. KT a demonstrat mersul?	□	□	
5. Asistentul „urmaritor” este considerat competent de catre KT?	□	□	
6. A fost oferita oportunitatea de a merge la baie?	□	□	
Raspunsurile 1- 6 trebuie sa fie da pentru a continua cu 6MWT	□	□	
Care este locatia testului?			

Locatie =			
Este aceeasi locatie ca la testele anterioare?	□	□	□
Care este suprafata podelei? Suprafata podelei =			
Pacientul poarta talonete adaugate in pantofi? Descrieti	□	□	
Tipul insertiei =			
Aceasta este o repetare a testului pentru ca primul test a fost nevalid?	□	□	

Nr	**Distanta (M)**	**Timpul (m:ss)**		**Nr**	**Distanta (M)**	**Timpul (m:ss)**	**DETALII DESPRE CADERE**		
								Timpul caderii (m:ss)	**Timpul revenirii (m:ss)**
0	0	0:00		**20**	500	_ : _ _	**Caderea A**	_ : _ _	_ : _ _
1	25	_ : _ _		**21**	525	_ : _ _	**Caderea B**	_ : _ _	_ : _ _
2	50	_ : _ _		**22**	550	_ : _ _	**Caderea C**	_ : _ _	_ : _ _
3	75	_ : _ _		**23**	575	_ : _ _	**Caderea D**	_ : _ _	_ : _ _
4	100	_ : _ _		**24**	600	_ : _ _	**Pacientul a cazut in timpul testului? Daca da, va rog sa furnizati detalii in**	□ Da	□ Nu
5	125	_ : _ _		**25**	625	_ : _ _			
6	150	_ : _ _		**26**	650	_ : _ _			
7	175	_ : _ _		**27**	675	_ : _ _			

							tabelul de mai sus.	
8	200	_ : _ _		**28**	700	_ : _ _	**NOTITE:**	
9	225	_ : _ _		**29**	725	_ : _ _		
10	250	_ : _ _		**30**	750	_ : _ _		
11	275	_ : _ _		**31**	775	_ : _ _		
12	300	_ : _ _		**32**	800	_ : _ _		
13	325	_ : _ _		**33**	825	_ : _ _		
14	350	_ : _ _		**34**	850	_ : _ _		
15	375	_ : _ _		**35**	875	_ : _ _		
16	400	_ : _ _		**36**	900	_ : _ _		
17	425	_ : _ _		**FIN**	_ _ _	_ : _ _		
18	450	_ : _ _						
19	475	_ : _ _						

MODELUL REVIZUIT DE EVALUARE A MEMBRELOR SUPERIOARE PENTRU AMS

(RULM)

Data evaluarii: □□/□□/□□□□ Z Z L L A A A A **Bratul preferat:** □ Drept □ Stang □ Ambidextru _____ **Contractura cot drept:** □ Da □ Nu **Contractura cot stang:** □ Da □ Nu **Salbutamol:** □ Da □ Nu **Chirurgie spinala:** □ Da □ Nu **Partea testata:** □ Dreapta □ Stanga	**Ora inceperii (HH:MM):** ____ : ____ format 24 ore **Numele pacientului:** _____ **Numele evaluatorului:** _____ **Semnatura evaluatorului:**
Comentarii: _____ _____	

EK 2 18/12/08

Scala Clasificării Egen Versiunea a 2-a Steffensen 2008
Nume: Data evaluării: Evaluator: NOTA: *Notați cele mai bune rezultate pe care le-ați avut în ultimele 2 săptămâni, mai ales dacă există variații între "zilele bune" și "zilele rele". (vă rog să încercuiți)

1	**Abilitatatea de a utiliza scaunul cu rotile.** Cum vă deplasati în interior si în exterior?	N/A
	Capabil de a utiliza scaunul manual cu rotile pe teren plan, 10 m < minut	0
	Capabil de a utiliza scaunul manual cu rotile pe teren plan, 10 m > minut	1
	Incapabil de a utiliza un scaun manual cu rotile, necesită scaun cu rotile electric	2
	Utilizează scaun cu rotile electric, dar ocazional are dificultăți în menținerea direcției	3

2	**Abilitatea de a se transfera din scaunul cu rotile.** Cum vă transferati din scaunul dvs. cu rotile în pat?	N/A
	Capabil să se transfere din scaunul cu rotile fără ajutor	0
	Capabil să se transfere independent din scaunul cu rotile, necesitând ustensile ajutătoare (hoist, easy glide)	1
	Necesită asistență pentru transfer cu sau fără ustensile ajutătoare (hoist, easy glide)	2
	Necesită suportul capului atunci când este ridicat și transferat din scaunul cu rotile	3

3	**Abilitatea de a sta în picioare.** Stati uneori în picioare? Cum faceti asta?	N/A
	Capabil să stea în picioare cu suport al genunchilor, ca atunci când utilizează bretele	0
	Capabil să stea în picioare cu suport al genunchilor și coapselor, ca atunci când utilizează ustensile ajutătoare	1
	Capabil să stea în picioare cu suport al întregului corp	2
	Incapabil de a sta în picioare	3

4	**Abilitatea de a-și menține echilibrul în scaunul cu rotile.** Vă puteți apleca în față și în lateral și să reveniți în poziție verticală?	N/A
	Capabil să se împingă în pozitie verticală din flexie anterioară completă prin împingerea în sus cu mâinile	0
	Capabil să miște partea superioară a corpului ≥ 30° în toate direcțiile din poziția verticală, dar nu se poate împinge vertical, ca în descrierea de mai sus	1
	Capabil să miște partea superioară a corpului ≤ 30° dintr-o parte în cealaltă	2
	Incapabil de a schimba poziția părții superioare a corpului, nu poate sta fără suport total al trunchiului și capului	3

5	**Abilitatea de a mișca brațele.** Puteți mișca degetele, mâinile și brațele împotriva gravitației?	N/A
	Capabil să ridice bratele deasupra capului cu sau fără miscări compensatorii	0
	Incapabil să ridice brațele deasupra capului, dar capabil să ridice antebrațele împotriva gravitației, de ex. mâinile la gură cu/fără suport al coatelor	1
	Incapabil să ridice antebrațele împotriva gravitației, dar capabil să își folosească mâinile împotriva gravitației atunci când antebrațele sunt sustinute	2
	Incapabil să utilizeze mâinile împotriva gravitației dar capabil să își utilizeze degetele	3

6	**Abilitatea de a-si utiliza mâinile si bratele pentru a mânca.** Puteti descrie cum mâncati?	N/A
	Capabil să bea și să mănânce fără suport al coatelor	0
	Mănâncă și bea cu suport al coatelor	1
	Mănâncă si bea cu suport al coatelor; cu ajutorul suplimentar al mâinii opuse si/sau al ustensilelor ajutătoare	2
	Trebuie hrănit	3

7	**Abilitatea de a se întoarce în pat.** Cum vă întoarceti în pat pe parcursul noptii?	N/A
	Capabil să se întoarcă în pat cu aternuturi	0
	Are nevoie de ajutor să se întoarcă în pat sau se poate întoarce în anumite direcții	1
	Incapabil să se întoarcă în pat. Trebuie întors de 0 – 3 ori pe parcursul noptii	2
	Incapabil să se întoarcă în pat. Trebuie întors de ≥ 4 ori pe parcursul nopții	3

8	**Abilitatea de a tusi.** Cum tusiti atunci când trebuie să o faceti?	N/A
	Poate tuși eficient	0
	Are dificultăți în a tuși și uneori necesită ajutor suplimentar manual. Capabil să își curete gâtul	1
	Necesită mereu ajutor când trebuie să tușească. Este posibil să tușească în anumite poziții si cu ajutor suplimentar manual, ustensile ajutătoare (air-stacking) etc	2
	Incapabil să tușească. Necesită aspirație și/sau tehnici de hiperventilație sau respirație intermitentă cu presiune pozitivă (IPPB) pentru a putea menține căile aeriene libere	3

9	**Abilitatea de a vorbi.** Puteți vorbi în așa fel încât ceea ce spuneți să fie înțeles dacă stati în punctul cel mai îndepărtat al unei camere mari?	N/A
	Discurs puternic. Capabil să cânte sau să vorbească tare	0
	Vorbește normal, dar nu poate ridica tonul	1
	Vorbește cu ton scăzut și necesită o respirație după 3 – 5 cuvinte	2
	Vorbirea este greu de înțeles de către cei care nu fac parte dintre rudele apropiate	3

10	**Stare de bine fizică.** Aceasta se referă doar la insuficienta respiratorie (vezi manualul). Utilizează categoriile ca întrebări.	N/A

	Nu se plânge, se simte bine	0
	Obosește ușor. Are dificultăți în a se odihni într-un scaun sau în pat	1
	A pierdut în greutate, si-a pierdut pofta de mâncare, îi este frică să adoarmă noaptea, doarme prost	2
	La cele de la scorul 2 se adaugă simptome adiționale: schimbări în starea de spirit, dureri abdominale, palpitații, transpirații	3

11	**Fatigabilitate pe parcursul zilei.** Trebuie să vă organizați ziua sau să vă odihniți pentru a evita să deveniți prea obosiți?	**N/A**
	Nu devine obosit pe parcursul zilei.	0
	Necesită limitarea activității pentru a evita să devină prea obosit	1
	Necesită limitarea activității și o perioadă de pauză pentru a evita să devină prea obosit	2
	Devine obosit pe parcursul zilei chiar dacă se odihneste si își limitează activitatea	3

12	**Controlul capului.** De cât suport al capului aveți nevoie în scaunul dvs. cu rotile?	**N/A**
	Nu necesită suport al capului	0
	Necesită suport al capului atunci când urcă sau coboară o pantă (o rampă standard de 15 °)	1
	Necesită suport al capului atunci când conduce scaunul cu rotile	2
	Atunci când stă nemișcat într-un scaun cu rotile necesită suport al capului	3

13	**Abilitatea de a controla o manetă (joystick).** Ce tip de manetă folosiți pentru a controla scaunul?	**N/A**
	Folosește o manetă clasică, fără adaptări speciale	0
	Foloseste o manetă adaptată sau are scaunul modificat ca să poată folosi maneta	1
	Folosește alte metode pentru direcționarea scaunului decât maneta, cum ar fi sisteme de suflat/aspirat sau conducerea prin scanare	2
	Nu poate folosi scaunul cu rotile; are nevoie de altă persoană pentru manevrarea lui	3

14	**Consistența mâncării.** Este nevoie de modificarea mâncării în orice fel pentru a o putea consuma?	**N/A**
	Poate consuma mâncăruri cu orice consistență	0
	Mănâncă feliat sau bucătele mici de mâncare sau evită mâncarea tare sau gumoasă	1
	Mănâncă doar mâncarea făcută piure sau tocată	2
	Principala metodă de hrănire este cu ajutorul unui pai	3

15	**Mâncatul (cu sau fără asistență).** Cât durează să mănânce o masă întreagă?	**N/A**
	Poate mânca o masă întreagă simultan cu ceilalți participanți la masă	0
	Poate mânca o masă întreagă simultan cu ceilalti doar dacă este încurajat sau are nevoie de timp aditional (aproximativ 10 min)	1
	Poate mânca o masă întreagă dar necesită substanțial mai mult timp față de ceilalți care consumă aceeași masă (15 min sau mai mult)	2
	Nu poate mânca o masă întreagă nici dacă i se oferă timp adițional sau asistență	3

16	**Înghițire.** Aveți vreodată probleme la înghițit ?	**N/A**
	Nu are niciodată probleme când înghite și nu se înecă niciodată cu mâncare sau cu apă	0
	Poate avea ocazional (mai rar de o dată pe lună) probleme la înghițirea anumitor alimente sau se înecă ocazional	1
	Are regulat probleme la consumul mâncării sau al băuturii sau se înecă cu mâncare sau băutură (mai frecvent decât o dată pe lună)	2
	Are probleme la înghițirea salivei sau a secrețiilor	3

17	**Folosirea mâinii.** Pe care dintre aceste activități le puteți face ?	**N/A**
	Poate desface capacul unei sticle de apă sau a unui suc, desfăcând sigiliul	0
	Poate scrie două rânduri sau să folosească tastatura calculatorului	1
	Se poate semna sau poate trimite un mesaj text sau poate folosi telecomanda	2
	Nu poate folosi mâinile	3

SCOR TOTAL / 51	

Comentarii. Motive pentru care întrebările de mai sus nu s-au putut aplica. (N/A)

Intervenție chirurgicală (rugăm menționarea datei și tipului operației)
Data începerii folosirii ventilației asistate și tipul.
Înălțime.
Greutate.
FVC (capacitatea vitală forțată)
FVC%
scorul Brooke

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 340 cod (M09AX09): DCI ONASEMNOGEN ABEPARVOVEC

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

Atrofia musculară spinală (AMS) reprezintă o boală genetică rară, cu transmitere autozomal recesivă, având o incidență de aproximativ 1 la 7-10.000 de nou-născuți.

Boala este determinată de deleția homozigotă (sau deleția heterozigotă asociată cu mutație punctiformă) a genei *SMN1* din cromozomul 5q, genă ce codifică proteina SMN (survival motor neuron), având ca urmare **deficitul proteinei SMN (proteină responsabilă pentru supraviețuirea neuronilor motori).** O a doua genă, *SMN2*, situată în apropierea *SMN1*, este responsabilă pentru o mică parte din producţia de proteină SMN. Deficitul de proteină SMN determină degenerarea neuronilor motori din măduva spinarii și trunchiul cerebral și atrofie musculară secundară.

Deficitul de proteină SMN la persoanele cu atrofie musculară spinală poate fi parțial compensat de gena *SMN2*. Cu cât numărul de copii ale genei *SMN2* este mai mic, cu atât afecțiunea are o evoluție mai gravă. Persoanele cu 1 - 3 copii *SMN2* au fenotipurile cele mai severe de boală.
AMS este o boală severă și progresivă, având risc crescut de complicații și deces prin afectarea respirației și deglutiției.

II. INDICAȚII TERAPEUTICE

Tratamentul cu ONASEMNOGEN ABEPARVOVEC este indicat pentru:
- pacienți cu atrofie musculară spinală (amiotrofie spinală, AMS) asociată cu mutație bialelică la nivelul genei *SMN1* din cromozomul 5q și diagnostic clinic de AMS de tipul 1
sau
- pacienți cu AMS asociată cu mutație bialelică la nivelul genei *SMN1* din cromozomul 5q și maximum 3 copii ale genei *SMN2.*

III. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

Decizia de tratament trebuie să fie bazată pe evaluarea individualizată a pacientului cu privire la beneficiile terapiei în raport cu riscurile potențiale, realizată într-un centru acreditat pentru diagnosticarea, tratarea și monitorizarea bolilor neuromusculare, de către un medic neurolog pediatru cu experiență în tratarea pacienților cu AMS. Evaluarea inițială se realizează în condiții de stare stabilă a pacientului, fără afecțiuni intercurente, pentru a reflecta corect situația funcției motorii și respiratorii.

A. <u>Obiectivele tratamentului:</u>

1. **Pacienții cu diagnostic clinic de AMS tip 1**, asociat cu mutație bialelică la nivelul genei *SMN1* din cromozomul 5q - îmbunătățirea și/sau menținerea funcției motorii, ameliorarea funcției respiratorii (evitarea ventilației asistate permanente sau prelungirea timpului până la necesitatea ventilației asistate permanente) și creșterea duratei de supraviețuire și a calității vieții copilului.
2. **Pacienții** cu AMS asociată cu mutație bialelică la nivelul genei *SMN1* din cromozomul 5q și maximum 3 copii ale genei *SMN2* - realizarea/îmbunătățirea achizițiilor motorii (susținerea capului, poziția șezândă fără sprijin și mers independent), evitarea suportului respirator permanent sau prelungirea timpului până la ventilație asistată permanentă și creșterea duratei de supraviețuire și a calității vieții copilului.

B. <u>Criterii de includere (îndeplinite cumulativ)</u>:

1. Diagnostic clinic de AMS tip 1, asociat cu mutație bialelică la nivelul genei *SMN1* din cromozomul 5q

sau

   Pacienți simptomatici sau asimptomatici cu AMS asociată cu mutație bialelică la nivelul genei *SMN1* din cromozomul 5q și maximum 3 copii ale genei *SMN2*.
2. Greutatea corporală a pacientului în momentul administrării între 3 kg și 13,5 Kg și vârsta < 2 ani (< 24 luni).
3. Titru al anticorpilor anti virus adeno-asociat serotip 9 (AAV9) ≤1:50 (efectuat cu cel mult 30 de zile înainte de administrare).
4. Minimum 12 puncte pe scala CHOP-INTEND în momentul administrării medicației.
5. Efectuarea vaccinării în conformitate cu schema obligatorie a Ministerului Sănătății în momentul administrării medicației.
6. Pacienții eligibili trebuie să se încadreze într-una dintre următoarele categorii (și să îndeplinească obligatoriu și celelalte criterii de includere):
   a. Pacienți netratați anterior pentru aceleași indicații.
   b. Pacienți care au beneficiat de alte tratamente pentru AMS, pe care medicul curant a decis sa le întrerupă din motive medicale (de ex.: răspuns terapeutic nesatisfăcător, conform criteriilor stabilite în protocoalele terapeutice aferente, reacții adverse, condiții anatomice dificile). Argumentele documentate de către medicul curant vor fi verificate și aprobate de către Comisia de experți de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate de aprobare tratamente.
7. Consimțământ informat al aparținătorului/tutorelui legal cu privire la administrarea terapiei și complianța la programul administrare și mai ales de monitorizare pre și post-tratament. Până la apariția consensurilor internaționale care să susțină necesitatea administrării unui alt tratament în paralel, pacienții tratați cu onasemnogen abeparvovec prin programul național nu vor putea continua cu alte tratamente aprobate pentru aceeași indicație în cadrul programelor naționale de tratament.

C. <u>Evaluări clinice și paraclinice obligatorii înainte de inițierea terapiei (cele opționale se vor efectua în funcție de situația clinică):</u>

1. Test genetic care atestă mutația bialelică a genei *SMN1* și determinarea numărului de copii ale genei *SMN2*.
2. Anamneza detaliată cu precizarea tratamentelor și vaccinurilor efectuate in ultimele 3 luni.
3. Examenul clinic general, inclusiv neurologic.
4. Evaluarea etapelor de dezvoltare motorie folosind scala Organizației Mondiale a Sănătății (OMS).
5. Determinarea greutății corporale a copilului în raport cu vârsta, utilizând curbele de creștere ale OMS.
6. Evaluare pe scala CHOP-INTEND.
7. Determinarea titrului de anticorpi anti AAV9 (rezultat valabil 30 zile).
8. Evaluarea funcției hepatice: TGO, TGP, GGT, bilirubină totală și directă.
9. Teste inflamatorii obligatorii: fibrinogen, VSH, proteina C reactiva, C3, C4. Opțional, dacă medicul curant consideră a fi necesare, pentru excluderea unor infecții active: test rapid antigen SARS-CoV-2, test HIV, Ig M CMV, Ag HBs etc.
10. Evaluarea funcției renale: uree, creatinină, examen sumar urină.
11. Hemoleucogramă completă incluzând valoarea hemoglobinei și a nr. de trombocite, frotiu de sânge periferic.
12. Coagulograma.
13. Concentrația de troponină-I.
14. Opțional: orice alte examene de specialitate, pe care medicul curant le consideră necesare (de exemplu: neonatologie, pediatrie, gastroenterologie, endocrinologie, pneumologie, cardiologie, inclusiv ECG).

D. <u>Criterii de excludere (oricare):</u>

1. Greutate corporală mai mică de 3 kg sau peste 13,5 kg sau vârsta ≥ 2ani (≥ 24 luni).
2. Titru anticorpi anti AAV9 > 1:50*.
3. Suport ventilator permanent sau necesitatea ventilației non-invazive pentru mai mult de 16 ore zilnic, în perioada de 14 zile înainte de administrare.
4. Infecții active.
5. Alte afecțiuni care, în opinia medicului curant sau a echipei terapeutice, contraindică administrarea terapiei.
6. Teste de laborator modificate, cu relevanță clinică (TGO, TGP > 2x limita superioară normală (LSN); bilirubina >2.0 mg/dl; creatinina >1.0 mg/dl; hemoglobina <8g/dl sau >18 g/dl; Leucocite >20.000/mmc; trombocite < 50.000/mmc).
7. Hipersensibilitate la substanța activă sau excipienți, alergie sau hipersensibilitate la Prednison.

* În cazul în care titrul de Ac anti AAV9 > 1:50, se repetă testul după două săptămâni.

IV .TRATAMENT

A. Doze

Tratamentul constă în perfuzie intravenoasă în doză unică.

Pacienților li se va administra o **doză nominală de 1,1 x 10^{14} vg/kg onasemnogen abeparvovec**. Volumul total este stabilit în funcție de greutatea corporală a pacientului.
În tabelul de mai jos (tabelul 1) este prezentată doza recomandată pentru pacienții cu greutate corporală cuprinsă între 3 și 13,5 kg.

Tabelul 1- Doza recomandată în funcție de greutate

Intervalul de greutate a pacientului (kg)	**Doza (vg)**	**Volumul total al dozei [a] (ml)**
3,0	$3,3 \times 10^{14}$	16,5
3,1-3,5	$3,9 \times 10^{14}$	19,3
3,6-4,0	$4,4 \times 10^{14}$	22,0
4,1-4,5	$5,0 \times 10^{14}$	24,8
4,6-5,0	$5,5 \times 10^{14}$	27,5
5,1-5,5	$6,1 \times 10^{14}$	30,3
5,6-6,0	$6,6 \times 10^{14}$	33,0
6,1-6,5	$7,2 \times 10^{14}$	35,8
6,6-7,0	$7,7 \times 10^{14}$	38,5
7,1-7,5	$8,3 \times 10^{14}$	41,3
7,6-8,0	$8,8 \times 10^{14}$	44,0
8,1-8,5	$9,4 \times 10^{14}$	46,8
8,6 – 9,0	$9,9 \times 10^{14}$	49,5
9,1 – 9,5	$1,05 \times 10^{15}$	52,3
9,6 – 10,0	$1,10 \times 10^{15}$	55,0
10,1 – 10,5	$1,16 \times 10^{15}$	57,8
10,6 – 11,0	$1,21 \times 10^{15}$	60,5
11,1 – 11,5	$1,27 \times 10^{15}$	63,3
11,6 – 12,0	$1,32 \times 10^{15}$	66,0
12,1 – 12,5	$1,38 \times 10^{15}$	68,8
12,6 – 13,0	$1,43 \times 10^{15}$	71,5
13,1 – 13,5	$1,49 \times 10^{15}$	74,3

[a]NOTĂ: Numărul de flacoane dintr-o trusă și numărul de truse necesare depind de greutate. Volumul dozei este calculat folosind limita superioară a intervalului de greutate a pacientului.

B. Mod de administrare

Pacienții care îndeplinesc criteriile de administrare a onasemnogen abeparvovec cu întreruperea tratamentului anterior din motive medicale vor primi tratamentul onasemnogen abeparvovec la > 12 săptămâni de la ultima injectare cu nusinersen sau >2 zile de la administrarea risdiplam.
Onasemnogen abeparvovec este administrat în doză unică prin perfuzie intravenoasă. Trebuie să fie administrat prin injectomat / prin perfuzie intravenoasă unică cu durata de aproximativ 60 de minute. Nu trebuie să fie administrat prin administrare intravenoasă rapidă sau bolus intravenos.
Se recomandă încă de la început montarea unui cateter secundar („de rezervă"), care să poată fi folosit imediat, în caz de obstrucție a primului cateter.
După finalizarea perfuziei, linia trebuie să fie spălată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
Măsuri de precauție care trebuie să fie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Medicamentul se transportă congelat (≤ -60 °C). În momentul recepției în centrul de tratament se păstrează la frigider (între 2 °C și 8 °C), în ambalajul original. Data recepționării trebuie să fie înscrisă pe ambalajul original înainte ca medicamentul să fie pus la păstrare în frigider. Odată decongelat (în aproximativ 12 ore la frigider sau 4 ore la temperatura camerei pentru un volum de 9 flacoane și 16 ore în frigider respectiv 6 ore la temperatura camerei pentru 14 flacoane), nu trebuie să fie recongelat. Produsul decongelat poate fi păstrat în ambalajul original, în frigider, timp de maximum 14 zile. După extragerea în seringă a volumului necesar pentru doză, acesta trebuie perfuzat în interval de maxim 8 ore. Seringa conținând vectorul se va îndepărta și distruge conform normelor legale în vigoare, dacă medicamentul nu este perfuzat în decurs de 8 ore.
Acest medicament conține un microorganism modificat genetic. Prin urmare, farmaciștii, medicii și asistentele trebuie să ia măsurile adecvate de precauție (să utilizeze mănuși, ochelari de protecție, halat de protecție cu mâneci lungi) când manipulează sau administrează medicamentul.

C. Schema de tratament asociat cu imunomodulatoare

După administrarea de onasemnogen abeparvovec apare un răspuns imun la capsida AAV9. Acesta poate determina creșterea valorilor transaminazelor serice, creșterea valorilor troponinei I sau scăderea numărului de trombocite. Pentru a atenua răspunsul imun, se recomandă imunomodularea cu corticosteroizi.
Atunci când este posibil, schema de vaccinare a pacientului trebuie să fie ajustată, pentru a permite administrarea concomitentă a corticosteroizilor înainte și după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec. Se recomandă un interval de minimum 2 săptămâni de la vaccinare pentru începerea tratamentului imunosupresor.

Înainte de instituirea schemei de tratament cu imunomodulatoare și înainte de administrarea onasemnogen abeparvovec, trebuie ca pacientul sa nu prezinte semne și simptome de boală infecțioasă activă de orice etiologie.

Tratamentul cu imunomodulatoare nu trebuie să fie instituit în cazul în care sunt prezente infecții active, fie acute (de exemplu, infecții respiratorii acute sau hepatită acută), fie cronice necontrolate (de exemplu, hepatită B activă cronică) putând avea drept rezultat evoluții clinice mai severe ale infecției concomitente.
Cu 24 de ore înainte de perfuzia cu onasemnogen abeparvovec, se recomandă instituirea unui tratament cu imunomodulatoare, respectând schema de mai jos (vezi Tabelul 2). Abaterile de la aceste recomandări pot fi decise de medicul curant.

Tabelul 2 – schema de administrare a corticoterapiei pentru omnasemnogen abeparvovec

Înainte de perfuzie	Cu 24 de ore înainte de administrarea onasemnogen abeparvovec	Prednison administrat oral 1 mg/kg/zi (sau doză echivalentă dacă se utilizează un alt corticosteroid)
După perfuzie	30 de zile (inclusiv ziua administrării onasemnogen abeparvovec)	Prednison administrat oral 1 mg/kg/zi (sau doză echivalentă dacă se utilizează un alt corticosteroid)
	Urmat de: *În cazul pacienților cu examen clinic normal, valori normale ale bilirubinei totale și ale căror valori serice ale TGO și TGP sunt ambele sub 2 × limita superioară a valorilor normale (LSN) la sfârșitul perioadei de 30 de zile, dozele pot fi reduse conform cu schema alăturată.* **Sau** *În cazul pacienților cu valori anormale ale funcției hepatice la sfârșitul perioadei de 30 de zile*: se continuă corticoterapia până când valorile serice ale TGO și TGP sunt sub 2 × LSN, apoi se reduce treptat doza, conform cu schema alăturată.*	Doza de corticosteroizi trebuie redusă treptat. Reducerea treptată a dozei de prednison (sau doză echivalentă dacă se utilizează un alt corticosteroid): de exemplu 2 săptămâni se administrează oral doza de prednison 0,75 mg/kg/zi, 2 săptămâni 0,5 mg/kg/zi și apoi 2 săptămâni doza de prednison 0,25 mg/kg/zi. Atunci când valorile serice ale bilirubinei totale sunt normale iar valorile serice ale TGO și TGP sunt sub 2 x LSN, doza de corticosteroizi poate fi redusă treptat**. Reducerea treptată a dozei de prednison (sau doză echivalentă dacă se utilizează un alt corticosteroid): de exemplu 2 săptămâni se administrează oral doza de prednison 0,75 mg/kg/zi, 2 săptămâni 0,5 mg/kg/zi și apoi 2 săptămâni doza de prednison 0,25 mg/kg/zi. Schema de scădere poate fi adaptată de către medicul curant și poate fi mai lentă, la nevoie.
	Funcția hepatică trebuie să fie monitorizată timp de cel puțin 3 luni după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec astfel: săptămânal, în prima lună, apoi la interval de 2 săptămâni în luna a 2a și a3 a după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec, sau până când funcția hepatică este în limite normale (vezi hepatotoxicitate)	

*Trebuie solicitat consultul unui medic gastroenterolog pediatru dacă pacienții nu răspund adecvat la doza echivalentă cu 1 mg/kg/zi prednison cu administrare orală pentru evaluare și conduită terapeutică.
Dacă tratamentul oral cu corticosteroizi nu este tolerat, sau oricând medicul curant consideră că este necesar poate fi avută în vedere utilizarea de corticosteroizi cu administrare intravenoasă, în doze echivalente.
**Dacă durata tratamentului cu corticosteroizi este prelungită medicul curant trebuie să țină cont de posibilitatea insuficienței suprarenale, fiind recomandată consultarea cu medicul endocrinolog.

V. TRASABILITATE

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate în foaia de observație a pacientului.

VI. EFECTE ADVERSE ȘI PRECAUȚII

Hepatotoxicitate

- Administrarea vectorului AAV9 poate duce la creșterea valorilor serice ale transaminazelor, care poate fi gravă.
- Înainte de perfuzie, funcția hepatică a tuturor pacienților trebuie să fie evaluată prin examen clinic și analize de laborator (TGO și TGP, GGT și bilirubina directă și totală).
- Pentru a atenua eventualele creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor la toți pacienții, înainte și după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec, trebuie să se administreze sistemic un corticosteroid conform indicațiilor de mai sus.
- Funcția hepatică trebuie să fie monitorizată timp de cel puțin 3 luni după perfuzie sau oricât este necesar până la normalizarea funcției hepatice.

Valorile TGO/TGP/bilirubinei totale trebuie să fie evaluate săptămânal, timp de 30 de zile, iar apoi la interval de două săptămâni, timp de alte 60 de zile după administrarea onasemnogen abeparvovec, până la sfârșitul perioadei de descreștere treptată a dozei de corticosteroid, sau pe o perioadă mai îndelungată, dacă este necesar. Nu trebuie să fie luată în considerare scăderea dozei de prednison până când valorile TGO/TGP nu sunt mai mici de 2 × LSN.

Trombocitopenie

Conform rezumatului caracteristicilor produsului (RCP), în majoritatea cazurilor valoarea cea mai scăzută a numărului de trombocite a fost atinsă în prima săptămână de după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec. **Numărul de trombocite trebuie să fie determinat înainte de perfuzia cu onasemnogen abeparvovec și trebuie să fie monitorizat în decursul primelor două săptămâni după perfuzare (la 2-3 zile în primele 2 săptămâni), cel puțin săptămânal în prima lună și la interval de două săptămâni în luna a doua și a treia.**

Microangiopatie trombotică

Cazurile de microangiopatie trombotică (MAT) au fost raportate la aproximativ o săptămână după perfuzarea onasemnogen abeparvovec. MAT este o afecțiune acută care pune viața în pericol. Se caracterizează prin trombocitopenie, anemie hemolitică microangiopatică, putând determina și afectare renală acută.

Trombocitopenia este o caracteristică-cheie a MAT, prin urmare, numărul de trombocite trebuie monitorizat îndeaproape în primele două săptămâni următoare perfuziei și periodic, ulterior. **În cazul trombocitopeniei, trebuie efectuată o evaluare suplimentară, inclusiv teste de diagnostic pentru anemie hemolitică și disfuncție renală.** Dacă pacienții prezintă semne clinice (echimoze petеșii, sângerări, oligurie, convulsii) sau rezultate de laborator care să susțină diagnosticul de MAT, trebuie solicitat imediat consultul unui medic specialist hematolog și la nevoie a unui medic specialist nefrolog pentru abordarea terapeutică a MAT. Aparținătorii trebuie informați cu privire la semnele și simptomele MAT și trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală de urgență dacă apar astfel de simptome.

Valori crescute ale troponinei-I

Valorile crescute ale troponinei-I constatate la unii pacienți pot indica posibile leziuni ale țesutului miocardic. **Valorile troponinei-I trebuie verificate înainte de perfuzia cu onasemnogen abeparvovec și trebuie să fie monitorizate cel puțin 3 luni după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec sau până când valorile revin în intervalul de referință normal**. Monitorizarea se face săptămânal în prima lună după administrare, apoi lunar în lunile 2 și 3, sau până când valorile revin la normal. Se va lua în considerare consultul de specialitate al unui cardiolog pediatru, dacă este necesar.

Alte precautii dupa administrarea tratamentului

S-a constatat eliminarea temporară a onasemnogen abeparvovec, în principal prin urină și materii fecale. Persoanelor care au grijă de pacient și familiei pacientului trebuie să li se ofere următoarele instrucțiuni privind manipularea corectă a produselor de excreție ale pacientului:

- Igiena corectă a mâinilor este obligatorie în cazul contactului direct cu produsele de excreție ale pacientului timp de cel puțin 1 lună după tratamentul cu onasemnogen abeparvovec.
- Scutecele de unică folosință pot fi sigilate în pungi de plastic și eliminate la deșeuri menajere.

VII. MONITORIZAREA EFICIENȚEI TRATAMENTULUI

Se face prin:

1. Examen neurologic incluzând evaluarea pe scale funcționale adecvate vârstei și stării pacientului la 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 30, 36, 42, 48 de luni după administrarea medicației. Ulterior în funcție de evoluție la fiecare 6 luni.

2. Ineficiența tratamentului se consideră când:
   a. este necesară implementarea ventilației permanente la mai puțin de 48 luni de la administrarea medicamentului definită prin:
      - Necesitatea ventilației invazive precedată de traheostomă mai mult de 16 ore pe zi continuu minim 14 zile consecutiv (în afara unui episod acut respirator și excluzând ventilația necesară perioperator)
      - Sau ventilația mecanică permanentă.
   b. pierderea achizițiilor motorii în 48 luni de la administrarea tratamentului (după scala OMS).
   c. eșecul achizițiilor motorii pentru presimptomatici - copilul nu poate menține stațiunea în șezut minimum 10 secunde după vârsta de 12 luni, cu reconfirmarea testului la 15 luni; copilul nu poate menține ortostațiunea mai mult de 10 secunde după vârsta de 20 luni, cu reconfirmarea testului la 23 luni.

VIII. PRESCRIPTORI

Tratamentul trebuie inițiat numai de către un medic neurolog pediatru cu experiență în gestionarea atrofiei musculare spinale (AMS).

Administrarea tratamentului se va realiza în unități sanitare nominalizate pentru derularea programului național de tratament, în care pot fi asigurate condițiile de asepsie/antisepsie și unde există echipele multidisciplinare necesare și specializate în îngrijirea pacienților cu AMS.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 321 cod (M09AX10): DCI RISDIPLAMUM

Definiția afecțiunii
Atrofia musculară spinală (AMS) este o boală neuromusculară progresivă datorată unor mutaţii la nivelul genei SMN1 din cromozomul 5q, genă ce codifică proteina SMN (survival motor neuron). O a doua genă, SMN2, situată în apropierea SNM1, este responsabilă pentru o mică parte din producţia de proteină SMN. AMS prezintă un spectru de manifestări clinice ale bolii, severitatea mai mare a afecţiunii fiind corelată cu numărul mai mic de copii ale genei SMN2 şi cu vârsta mai mică în momentul debutului simptomelor.

I. Indicație terapeutică
Risdiplam este indicat pentru tratamentul atrofiei musculare spinale 5q (atrofie musculară spinală /AMS) la pacienţi cu un diagnostic clinic , confirmat genetic , de AMS tip 1, tip 2 sau tip 3, sau doar genetic (presimptomatici) cu una până la patru copii ale genei SMN2.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament
Decizia de tratament trebuie să se bazeze pe o evaluare individualizată, realizată de un specialist cu experienţă în managementul pacienţilor cu AMS, cu privire la beneficiile tratamentului pentru pacienţi, în raport cu riscurile potenţiale ale tratamentului cu risdiplam.
Evaluarea clinică iniţială se va realiza în condiţii de stare stabilă a pacientului, fără afecţiuni intercurente, pentru a reflecta corect situaţia funcţiei motorii şi respiratorii.

II.A. Criterii de includere în tratament

Pacienţi cu AMS Tip 1, Tip 2 si Tip 3

a. Obiectivele tratamentului
Creşterea duratei de supravieţuire şi a calităţii vieţii pacientului diagnosticat cu AMS, prin îmbunătățirea/menţinerea funcţiei motorii, dobandirea achizitiilor motorii şi ameliorarea funcţiei respiratorii, (evitarea ventilaţiei asistate permanente sau prelungirea timpului până la apariţia necesităţii unei ventilaţii asistate permanente).

b. Criterii de iniţiere a tratamentului
Se consideră eligibili pentru iniţierea tratamentului cu risdiplam pacienţii simptomatici cu AMS tip 1,2 sau 3 sau presimptomatici care îndeplinesc cumulativ următoarele criterii:

- confirmarea genetica a bolii prin prezenţa unei mutaţii (deleţii) homozigote sau heterozigote compusă a genei 5q SMN1.
- existenţa unui număr între 1 și 4 copii ale genei SMN2
- existenta acordului informat al pacientului/ reprezentantilor lui legali

SAU UNUL DINTRE

- pacienți simptomatici/presimptomatici care au fost deja inițiați pe tratamentul cu risdiplam in alte centre si doresc sa il continue (de exemplu în cadrul unor programe de acces precoce la tratament sau programe de tratament de ultima instanta) .
- pacienți care au beneficiat de alte tratamente pentru AMS, pe care medicul curant a decis sa le întrerupă din motive medicale, documentate (de ex.: răspuns terapeutic nesatisfacator, reactii adverse, condiții anatomice dificile). Pacienții care îndeplinesc criteriile de initiere a tratamentului cu risdiplam cu întreruperea celui cu nusinersen,

din motive medicale, vor introduce tratamentul cu risdiplam la ~ 4 luni de la ultima injectare cu nusinersen.

II.B. Criterii de excludere

Pacienţi cu AMS Tip 1, Tip 2, Tip 3
Nu se recomandă iniţierea tratamentului cu risdiplam în oricare din următoarele situaţii:

- pacienţi cu mai mult de 4 copii ale genei SMN2.
- pacienţi care în momentul inițierii necesită ventilaţie asistată (invazivă sau noninvazivă) permanentă (>16 h/zi de ventilație continuă în ultimele >21 zile sau traheostomie, care nu sunt urmare a unui episod acut reversibil) și nu au fost initiati în cadrul unor programe de acces precoce sau programe de tratament de ultima instanță.
- hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienti.
- pacienti care au primit terapie genică sau care primesc tratament cu nusinersen care nu a fost intrerupt din motive medicale.

III. Tratament

Risdiplam este un modificator al matisării ARN premesager ce codifică proteina SMN2 (survival of motor neuron 2), conceput pentru a trata AMS cauzată de mutaţiile genei SMN1 la nivelul cromozomului 5q, care duc la deficitul de proteină SMN.
Deficitul de proteină SMN funcţională este direct corelat cu fiziopatologia AMS, care implică pierderea progresivă a neuronilor motori şi slăbiciune musculară. Risdiplam rectifică procesul de asamblare a ARN pentru SMN.

Doze şi algoritm de administrare
Doza de risdiplam recomandată pentru administrarea zilnică este stabilită în funcţie de vârstă şi greutatea corporală.
Risdiplam se administrează pe cale orală, o dată pe zi, după masă, la aproximativ aceeaşi oră, în fiecare zi.

Schema de administrare în funcţie de vârstă şi greutatea corporală

Vârsta şi greutatea corporală Doza zilnică recomandată

Vârsta* şi greutatea corporală	Doza zilnică recomandată
Nou nascuti si sugari <2luni**	0,15 mg/kg
Vârsta de 2 luni până la < 2 ani	0,20 mg/kg
Vârsta ≥ 2 ani (< 20 kg)	0,25 mg/kg
Vârsta ≥ 2 ani (≥ 20 kg)	5 mg

*varsta corectata pentru nou nascutii prematuri
**Nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru nou nascutii cu varsta mai mica de 16 zile

Mod de administrare
Administrare orală.
Înainte de eliberarea din circuitul medical, **risdiplam trebuie reconstituit** de către un farmacist. Este recomandat ca medicul curant sau farmacistul să discute cu pacientul sau cu persoana care îl îngrijeşte despre modul în care se pregăteşte doza zilnică prescrisă, înainte de administrarea primei doze.

Risdiplam se administrează pe cale orală, o dată pe zi, după masă, la aproximativ aceeaşi oră zilnic, cu ajutorul seringii reutilizabile furnizate pentru administrare orală. La sugarii care sunt alăptați, risdiplam trebuie administrat după alăptare.

Risdiplam **nu trebuie amestecat cu lapte sau formule de lapte.**

Risdiplam trebuie administrat **imediat după ce a fost extras în seringa pentru administrare orală**.
Dacă nu este administrat în interval de 5 minute, trebuie eliminat din seringă pentru administrare orală şi pregătită o nouă doză.
Dacă soluţia de risdiplam se varsă sau ajunge în contact cu pielea, zona respectivă trebuie spălată cu apă şi săpun.

Pacientul trebuie să bea apă după administrarea risdiplam, pentru a se asigura faptul că medicamentul a fost înghiţit în întregime. Dacă pacientul nu poate înghiţi şi are montată o sondă nazogastrică sau o gastrostomă *in situ*, risdiplam poate fi administrat prin tubul respectiv. **După administrarea risdiplam, tubul trebuie clătit cu apă.**

Ajustarea dozei administrate

Omiterea sau întârzierea administrării dozelor
În cazul în care se omite o doză planificată, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil, dacă au trecut mai puţin de 6 ore de la momentul programat pentru doza respectivă. În caz contrar, nu se va mai utiliza doza omisă şi se va administra următoarea doză, la ora programată obişnuită din ziua următoare.

Dacă o doză nu este înghiţită în întregime sau apar vărsături după administrarea unei doze de risdiplam, nu trebuie administrată o altă doză pentru a compensa doza incompletă. Doza următoare trebuie administrată la ora programată obişnuită.

Vârstnici
Pe baza datelor limitate provenite de la subiecţi cu vârsta de 65 de ani şi peste, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici.

Insuficienţă renală
Risdiplam nu a fost studiat la această categorie de pacienţi. Nu se anticipează necesitatea ajustării dozei la pacienții cu insuficienţă renală.

Insuficienţă hepatică
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Pacienţii cu insuficienţă hepatică severă nu au fost investigaţi şi pot prezenta un nivel crescut de expunere la risdiplam.

Sugari
Utilizarea risdiplam la copii cu vârsta sub 2 luni a fost sustinuta de datele de farmacocinetica si siguranta provenite de la copii cu varsta de 16 zile si peste .
Nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru nounascutii cu varsta mai mica de 16 zile

Notă: Pacienţii trataţi cu risdiplam vor primi concomitent îngrijiri conform Declaraţiei de Consens pentru tratamentul standardizat acordate pacienţilor cu Atrofie Musculară Spinală

(vaccinuri, profilaxia infecţiilor cu virus sinciţial respirator, aport nutriţional adecvat, suport respirator la nevoie, kinetoterapie etc).

IV. Contraindicatii
Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienti (lista excipienților se regaseste în rezumatul caracteristicilor produsului).

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare
Potențială toxicitate embrio-fetală
În studiile efectuate la animale a fost observată apariţia toxicităţii embrio-fetale. Pacienţii cu potenţial reproductiv trebuie informaţi cu privire la riscuri şi trebuie să utilizeze metode contraceptive cu grad înalt de eficacitate pe durata tratamentului şi timp de încă minimum 1 lună după administrarea ultimei doze, în cazul pacienţilor de sex feminin, şi 4 luni după administrarea ultimei doze, în cazul pacienților de sex masculin. Înainte de iniţierea terapiei cu risdiplam trebuie exclusă prezenţa sarcinii la pacientele cu potenţial fertil.

Efecte potenţiale asupra fertilităţii masculine
Având în vedere observațiile din studiile pe animale, pacienţii de sex masculin nu trebuie să doneze spermă pe durata tratamentului şi timp de încă 4 luni după administrarea ultimei doze de risdiplam. Înainte de a se iniţia tratamentul, trebuie purtată o discuţie despre strategiile de prezervare a fertilităţii cu pacienţii de sex masculin având potențial fertil. Efectele risdiplam asupra fertilităţii masculine nu au fost investigate la om.

Toxicitate retiniană
Efectele risdiplam asupra structurii retinei, observate în studiile de siguranță nonclinice nu au fost observate în studiile clinice la pacienții cu AMS. Cu toate acestea, studiile pe termen lung sunt încă limitate. Prin urmare, relevanța clinică a acestor rezultate nonclinice pe termen lung nu a fost stabilită.

Utilizarea cu terapie genică pentru AMS
Eficacitatea tratamentului cu risdiplam, atunci când este utilizat la pacienții cărora li s-a administrat anterior terapie genică *SMN1*, nu a fost încă stabilit.

Pe baza analizei primare a studiului JEWELFISH, profilul de siguranță al Evrysdi în tratamentul pacienților cu AMS, tratați anterior, cu alte terapii modificatoare de boala cărora li s-a administrat Evrsydi timp de până la 59 de luni (inclusiv cei tratați anterior cu nusinersen [n=76] sau cu onasemnogen abeparvovec [n=14]) este în concordanță cu profilul de siguranță la pacienții tratati doar cu Evrysdi.

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice

VI.I. Monitorizarea pacientului

A. Pacienţi cu AMS Tip 1
Monitorizarea evoluției se face la fiecare 6 luni de la începerea administrării, în centrele acreditate care au inițiat tratamentul cu risdiplam.
Se vor efectua evaluarile motorii cu ajutorul scalelor de evaluare standard:
- numărul de puncte - Scala Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) - Secţiunea 2

- numărul de puncte - Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND).

Pacientul va fi monitorizat pe baza Fişei Iniţiale şi Fişei de follow-up.

1. Date generale:

- data apariţiei simptomelor,
- data diagnosticului,
- status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătății,
- date antropometrice (greutate, înălţime, IMC), curbele de creștere (WHO),
- respirație paradoxală DA/NU,
- scolioză: DA/NU,
- retracții musculare: DA (și localizare) /NU.

2. Date despre îngrijirile de suport:

- modul de alimentaţie: oral/sondă nasogastrică/gastrostomie
- kinetoterapie: DA/NU
- fizioterapie respiratorie: DA/NU
- utilizare "cough-assist.": DA/NU
- ventilaţie asistată: DA/NU, cu caracter non-invaziv/invaziv, diurnă / nocturnă .

3. Teste de laborator:

Se recomandă efectuarea lor la iniţierea tratamentului şi la fiecare 6 luni:

- hemoleucogramă completă,
- teste de coagulare: INR, TTPa, fibrinogen
- teste ale funcţiei hepatice: ALT, AST, bilirubina,
- teste ale funcţiei renale: creatinina, uree, proteinurie,
- VSH, proteina C reactivă.

B. Pacienţi cu AMS tip 2 sau 3

Monitorizarea evoluției se face la fiecare 6 luni, de la începerea administrării, în centrele acreditate care au inițiat tratamentul cu risdiplam.

Se vor efectua evaluari motorii cu ajutorul scalelor de evaluare standard:

- numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSE)
- distanța exprimată în metri obținută la testul de mers - 6 Minutes Walking Test (6MWT).
- numărul de puncte obţinut la testul pentru funcţionalitatea membrului superior- Upper Limb Module (RULM), versiunea revizuită.

1. Date generale:

- data apariţiei simptomelor.
- data diagnosticului.
- status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătății.
- date antropometrice (greutate, înălţime, IMC), curbele de creștere (WHO) – pacienții pediatrici.
- scolioză: DA/NU.
- retracții musculare: DA (și localizare) /NU.

2. Date despre îngrijirile de suport:

- modul de alimentaţie: oral/sondă nasogastrică/gastrostomie
- kinetoterapie: DA/NU
- fizioterapie respiratorie: DA/NU
- utilizare cough-assist: DA/NU
- ventilaţie asistată: DA/NU, cu caracter non-invaziv/invaziv, diurnă / nocturnă.

3. Teste de laborator:

Se recomandă efectuarea lor la iniţierea tratamentului şi la fiecare 6 luni:

- hemoleucogramă completă
- teste de coagulare: INR, TTPa, fibrinogen
- teste ale funcţiei hepatice: ALT, AST, bilirubina
- teste ale funcţiei renale: creatinina, uree, proteinurie
- VSH, proteina C reactivă.

VI.II. Criterii de evaluare a eficacităţii tratamentului

A. Pacienţi care nu au achizitionat pozitia sezand fara sprijin:

a. Evaluarea funcţiei musculare

- în vederea stabilirii eficacității tratamentului : se va face la 12 luni și apoi la 24 luni de la începerea terapiei**.**

Pacienții pediatrici (< 18 ani):

- se vor folosi criteriile de evaluare conform standardelor pentru dezvoltarea copilului ale Organizaţiei
- Mondiale a Sănătăţii (OMS) (ex. susţine capul da/nu, stă în poziție sezând da/nu; se deplasează da/nu).
- numărul de puncte - Scala Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) - Secţiunea 2
- numărul de puncte - Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOPINTEND).

Pacienții adulți:

- numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSE)
- numărul de puncte obţinut la testul pentru funcţionalitatea membrului superior- Upper Limb Module (RULM), versiunea revizuită.

b. Evaluarea funcţiei respiratorii

- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator

c. Alte criterii:

- numărul episoadelor de infecţii ale căilor respiratorii inferioare faţă de vizita precedentă.
- necesitatea internărilor pentru infectii respiratorii - NU/DA (de câte ori).
- necesitatea internărilor pentru alte motive - NU/DA (de câte ori).

B. Pacienţi care au achizitionat pozitia sezand fara sprijin sau pacienții ambulanți

a. Evaluarea funcţiei musculare:

- în vederea stabilirii eficacității tratamentului : se va face la 24 luni de la începerea terapiei**.**
- mers DA/NU, independent/dispozitive mecanice.
- numărul de ore petrecute în scaunul rulant.
- numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSE)
- distanța exprimată în metri obținută la testul de mers - 6 Minutes Walking Test (6MWT).
- numărul de puncte obţinut la testul pentru funcţionalitatea membrului superior- Upper Limb Module (RULM), versiunea revizuită.

b. Evaluarea funcţiei respiratorii:

- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator.
- spirometria (≥ 5 ani)/ PCF: FVC şi FEV1.

c. Alte criterii:

- numărul episoadelor de infecţii ale căilor respiratorii inferioare faţă de vizita precedentă.
- necesitatea internărilor pentru infectii respiratorii - NU/DA (de câte ori).
- necesitatea internărilor pentru alte motive - NU/DA (de câte ori

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

VII.A. Generale:

Pacientul prezintă efecte adverse severe asociate cu administrarea risdiplam.
Lipsa complianței la tratament prin nerespectarea regimului de administrare, intarzierea cu mai mult de 30 zile la programarile de evaluare din centrele acreditate de management al patologiei AMS, cu excepția unor situații care pot fi documentate.
Pacientul sau reprezentantul său legal (în cazul minorilor) nu mai dorește administrarea tratamentului și își retrage consimțământul.

VII.B. Specifice

Pacienţi cu AMS Tip 1

Se va lua în considerare întreruperea tratamentului dacă la evaluarea clinică obiectivă efectuată dupa 24 luni de tratament se constată că apare o scădere semnificativă a funcţiei motorii (măsurată cu Scala HINE secţiunea 2) sau respiratorie (măsurată prin schimbări în suportul ventilator).

- Se consideră semnificativă o scădere a funcţiei motorii sau pierderea unui punct la fiecare dintre criteriile motorii din Scala HINE - secţiunea 2 (controlul capului, răsucire, şedere, mers târât, susţinere în picioare, mers), cu excepţia categoriei mişcare de pedalare, la care se consideră semnificativă pierderea a două puncte.
- Se consideră semnificativă o scădere a funcţiei respiratorii dacă este necesară instituirea ventilaţiei asistate (invazivă sau noninvazivă) permanente (>16 h/zi, > 21 de zile consecutive, ventilaţie continua sau traheostomie, în absenţa unui episod acut reversibil).

Pacienţi cu AMS Tip 2 sau Tip 3
Se va lua în considerare întreruperea tratamentului dacă la evaluarea clinică obiectivă efectuată dupa 24 luni de tratament:

1) Se constata o scadere de >3 puncte pe scala Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSE).
   - La pacienţii care au capacitatea de a merge se va lua în considerare suplimentar dacă apare o scadere a distanţei parcurse la testul mersului în 6 minute (6 MWT) de >30 metri.
   - La pacienţii care nu au capacitatea de a merge, se va lua în considerare suplimentar, dacă apare o scadere cu >2 puncte pe scala adresată membrelor superioare (RULM).

     Testările cu cele două scale adiţionale se vor face concomitent cu HFMSE.
2) În cazul deteriorării importante a funcţiei respiratorii, dacă este necesară instituirea ventilaţiei asistate (invazivă sau noninvazivă) permanente (> 16 h/zi ventilaţie, > 21 de zile consecutive continuă în absenţa unui episod acut reversibil sau traheostomia), fără existenţa unei cauze acute.

Notă: Evaluarea pe baza scalelor menţionate se va face de către medici/kinetoterapeuți cu experienţă în utilizarea lor.

VIII. Prescriptori
Tratamentul va fi inițiat de către medicii din specialitatea neurologie pediatrică şi neurologie care profesează în cadrul centrelor acreditate în derularea programului național pentru tratarea bolilor rare - componenta P6.24- amiotrofia spinala.

Inițierea tratamentului – în cazul pacienților minori - se va realiza în Centrele acreditate pentru acest program, pentru ca pacienții / părinții (în cazul sugarilor și al copiilor) să poată fi instruiți și supravegheați / susținuți în cursul primelor administrări de risdiplam.

1. Dosarul pacientului este realizat și păstrat de fiecare medic curant în cadrul instituției, recomandarea pentru iniţierea tratamentului cu risdiplam se face după evaluarea pacientului, confirmarea diagnosticului și evaluarea eligibilitatii.
2. Eliberarea medicamentului se face pentru pacientii minori prin intermediul farmaciilor cu circuit închis, la inițierea tratamentului și a celor cu circuit deschis, pentru continuarea tratamentului, pe bază de prescripţie medicală electronică eliberată lunar de către medicii din specialitatile neurologie pediatrica sau pediatrie .
3. Eliberarea medicamentului se face pentru pacientii adulti atat la initierea cat si la continuarea tratamentului prin intermediul farmaciilor cu circuit deschis, pe bază de prescripţie medicală electronică eliberată lunar de către medicii din specialitatea neurologie.
4. Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul sau cu părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric evoluția bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii şi necesitatea administrării corecte a tratamentului. Medicul curant care întocmeşte dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informaţiilor medicale incluse şi documentele sursă ale pacientului, punându-le la dispoziţia Comisiilor de control ale Caselor de Asigurări de Sănătate. Medicul curant va asigura permanent caracterul confidenţial al informaţiei despre pacient.
5. Medicul curant va solicita pacientului sau părintelui sau tutorelui legal să semneze o declaraţie de consimţământ privind tratamentul aplicat şi prelucrarea datelor sale medicale în scopuri ştiinţifice şi medicale. Declaraţia de consimţământ privind tratamentul aplicat va fi reînnoită doar dacă se modifică schema terapeutică sau medicul curant. În restul situaţiilor declaraţia de consimţământ se întocmeşte o singură dată

Centre acreditate în derularea programului național de boli rare- componenta P6.24 amiotrofia spinală:

Centre pentru pacienții AMS pediatrici:

- Spitalul Clinic de Psihiatrie ”Profesor Doctor Alexandru Obregia” - Secția Clinică de Neurologie Pediatrică
- Spitalul Clinic de Copii ”Dr. Victor Gomoiu” București - Secţia Clinică de Neurologie Pediatrică
- Centrul Național Clinic de Recuperare Neuropsihomotorie Copii “Dr. Nicolae Robănescu” București
- Spitalul Clinic Judetean de Urgență pentru Copii Cluj-Napoca - Secția Clinică de Neurologie Pediatrică
- Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii “Louis Turcanu” Timișoara - Secția Clinică de Neurologie Pediatrică
- Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu - Compartiment Neurologie Pediatrică
- Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța - Compartiment Neurologie Pediatrică
- Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii ”Sfânta Maria” Iași - Secția Clinică de Neurologie Pediatrică

Centre pentru pacienții AMS adulți:

- Institutul Clinic Fundeni - Secția Clinică de Neurologie II
- Spitalul Clinic de Urgență ”Prof. Dr. Agrippa Ionescu” Balotesti - Secția Clinică Neurologie
- Spitalul Clinic Municipal Cluj-Napoca - Secția Clinică Neurologie
- Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș - Secția Clinică de Neurologie I
- Spitalul Clinic Județean de Urgență “Pius Brînzeu” Timișoara - Secția Clinică Neurologie II
- Spitalul Clinic Căi Ferate - Secția Clinică Neurologie
- Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța - Secția Clinică Neurologie
- Spitalul Clinic de Urgență ”Prof. Dr. Nicolae Obl” Iași - Secția Clinică Neurologie I

DCI: MEMANTINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 221, cod (N001F): DCI MEMANTINUM

I. Stadializarea afecţiunii

a) Există trei stadii ale demenţei din boala Alzheimer (sindromul demenţial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli, şi nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică şi clinică) clasificate după scorurile obţinute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):
   - forme uşoare - scor la MMSE 20 - 26;
   - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19;
   - forme severe - scor la MMSE </= 10.
b) În cazul demenţelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleaşi ca pentru demenţa din boala Alzheimer.
c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenţei de intensitate moderată sau severă din boala Parkinson şi boala difuză cu corpi Lewy, memantina este indicată ca terapie de linia a 2-a doar dacă tratamentul de linia 1 nu are eficacitate optimă/nu poate fi tolerat/sau există un alt argument medical justificat. Memantinum se poate utiliza singură sau în asociere cu un inhibitor de colinesterază, ca şi în cazul bolii Alzheimer

II. Criterii de includere (vârstă, sex, parametri clinico-paraclinici etc.)

- pacienţi cu diagnostic de boală Alzheimer în stadiul de demenţă, demenţă vasculară, demenţă mixtă, demenţă din boala difuză cu corpi Lewy, demenţă asociată bolii Parkinson
- pacienţi cu cel puţin una dintre următoarele modificări:
   - scor </= 26 la MMSE (Mini-Evaluarea Statusului Mental)
   - scor </= 5 la Testul Desenării Ceasului pe scala de 10 puncte a lui Sunderland - stadiul 3 pe Scala de Deteriorare Globală Reisberg

III. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Medicaţie specifică substratului lezional

Perioada de tratament: de la debut până în faza terminală.

Doza - forme farmaceutice cu administrare orală în doze de 10 - 20 mg/zi cu titrare lentă 5 mg pe săptămână până la doza terapeutică

Doza se individualizează în funcţie de respondenţa terapeutică

IV. Monitorizarea tratamentului

Starea clinică-MMSE

Evaluarea stării somatice

Criterii de excludere

- lipsa efectului terapeutic la preparat
- intoleranţă la preparat (hipersensibilitate, reacţii adverse)
- noncomplianţă terapeutică
- comorbiditatea somatică

Înlocuirea preparatului se va face cu: Donepezilum, Galantaminum, Rivastigminum.

Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensarizează pacientul în funcţie de particularităţile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă şi de medicaţia specifică acesteia individualizând tratamentul.

NOTĂ:

Fiind un preparat cu un mod diferit de acţiune, Memantinum se poate prescrie şi în asociere cu preparatele enumerate mai sus: Donepezilum, Galantaminum, Rivastigminum.

V. Reluarea tratamentului

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

VI. Prescriptori:

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri iniţiază tratamentul, care poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durată recomandată în scrisoarea medicală.

DCI: MILNACIPRANUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 225, cod (N002F): DCI MILNACIPRANUM

Forme farmaceutice cu administrare orală

I. TULBURAREA DEPRESIVĂ RECURENTĂ este o psihoză afectivă caracterizată prin episoade depresive de diferite intensităţi despărţite de intervale libere, cu evoluţie cronică pe toată durata vieţii.

II. Stadii: episoade depresive de intensitate diferită de la un episod la altul cu sau fără simptome psihotice, cu risc suicidar sau cu stupor şi intervale libere în care remisiunea nu este totdeauna completă putând menţine simptome cognitive sau chiar depresive de intensitate uşoară sau medie. Notăm comorbiditatea frecventă cu anxietatea pe de o parte şi comorbiditatea somatică pe de altă parte, mai ales că debutul afecţiunii şi evoluţia acesteia se poate extinde la vârsta a treia.

III. Criteriile de includere sunt cele din ICD-10.

IV. Tratamentul episodului depresiv durează cel puţin 6 luni şi se individualizează în funcţie de episod, de intensitatea acestuia, de caracteristicile episodului, particularităţile pacientului şi comorbiditatea somatică existentă:

- Episodul depresiv uşor/mediu se tratează cu Milnacipramum doze: 50 - 100 mg/zi în monoterapie sau în asociaţie cu anxiolitice şi corectori ai somnului, asigurându-se şi o stabilizare afectivă cu lamotriginum sau acidum valproicum + săruri.
- Episodul depresiv sever implică risc suicidar, simptome psihotice sau stupor toate aceste variante implică tratament în spital cu supraveghere atentă. Tratamentul de obicei este în combinaţie: un antipsihotic atipic cu indicaţie în tratamentul depresiei şi Milnacipramum, putând fi asociat şi un timostabilizator care să prevină recăderea depresivă (lamotriginum sau acidum valproicum+ săruri).
- Intervalul dintre episoade (tratamentul pe termen lung) se tratează fie cu un timostabilizator sau Milnacipramum în monoterapie, fie combinaţie timostabilizator şi Milnacipramum, fie timostabilizator şi Milnacipramum alături de un antipsihotic atipic dacă starea evolutivă o impune.

V. Monitorizarea tratamentului se face prin control lunar cu evaluarea simptomatologiei cu adaptarea dozelor în funcţie de necesităţi şi monitorizarea somatică (examen obiectiv, controlul ponderal, controlul TA, EKG, probe biochimice) în situaţiile de comorbiditate somatică.

VI. Schimbarea tratamentului (criterii de excludere) se face în funcţie de lipsa de răspuns terapeutic când se recurge la schimbarea antidepresivului cu: Citalopramum, Duloxetinum, Escitalopramum, Tianeptinum, Trazodonum, Venlafaxinum. Alte criterii de excludere sunt posibile efecte adverse şi de complianţa terapeutică deficitară a pacientului. Psihiatrul alege schimbarea tratamentului în funcţie de caracteristicile episodului, particularităţile pacientului şi comorbiditatea somatică asociată.

VII. Reluarea tratamentului se face ori de câte ori este nevoie, în caz de recădere.

ALTE INDICAŢII TERAPEUTICE: Episodul depresiv (F.32), Depresia din tulburarea afectivă bipolară, Depresia din tulburarea schizo-afectivă, Episodul schizo-depresiv, Depresia asociată altor tulburări psihotice, Depresia organică, Depresia din alcoolism.

VIII. Prescriptori: medicii psihiatri.

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

I. Definiţia afecţiunii

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

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

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

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

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

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

III. Doze și mod de administrare

Doza recomandată este de 120 mg galcanezumab, administrată injectabil, subcutanat, o dată pe lună, cu o doză de încărcare de 240 mg ca doză inițială.
Galcanezumab trebuie administrat injectabil subcutanat la nivelul abdomenului, coapselor, regiunii dorsale superioare a brațului sau în zona gluteală. După instruire, pacienții își pot administra singuri galcanezumab, dacă un profesionist din domeniul sănătății consideră că acest lucru este adecvat.

IV. Criterii de includere a pacienţilor in tratament

Pacienti adulti care au cel putin 4 zile de migrena pe luna
Conform recomandarilor European Headache Federation Guidelines 2022: la pacientii cu migrena episodica sau cronica, care au indicatie de medicatie de preventie se recomanda utilizarea anticorpilor monoclonali (mab) care vizează calcitonin gene related peptid (CGRP) anti-CGPR ca medicatie de prima intentie, clasa terapeutica din care face parte galcanezumab.

V. Criterii de excludere a pacienţilor din tratament

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții
Lipsa raspunsului la tratament

VI. Evaluarea tratamentului

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

VII. Monitorizarea menţinerii ţintei terapeutice

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

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

VIII. Prescriptori: tratamentul se iniţiază și se continuă de medici din specialitatea neurologie."

DCI: OLANZAPINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 226, cod (N003F): DCI OLANZAPINUM

I. Clasa de medicamente:

Antipsihotice de generaţia a 2-a

II. Forme farmaceutice:

Forme orale, formă parenterală cu eliberare imediată, formă parenterală cu eliberare prelungită

III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)

Forma orală

a. Principale
- Tratamentul episodic şi de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal şi episodul mixt (**319, 320**).

b. Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)
- **314** - Tulburări delirante persistente
- **315** - Tulburări psihotice acute şi tranzitorii
- **317** - Tulburare schizo-afectivă
- **320** - Tulburare afectivă bipolară: episod depresiv (adjuvant)
- **321** - Tulburare depresivă majoră cu elemente psihotice (adjuvant)
- **325** - Tulburări fobic-anxioase (augmentare)
- **326** - Tulburare obsesiv-compulsivă (augmentare)
- **338** - Tulburare de personalitate borderline (pe termen scurt şi după excluderea altor opţiuni terapeutice)
- **307, 309** - Tulburări mentale şi de comportament datorate consumului de substanţe (opiacee, derivate de cannabis, halucinogene, cocaină, alte substanţe)

Formă parenterală cu eliberare imediată

- Stările de agitaţie psihomotorie din schizofrenie (**312**), tulburări psihotice acute şi tranzitorii (**315**), tulburare schizo-afectivă (**317**), episod maniacal din tulburarea bipolară (**319, 320**)

Formă parenterală cu eliberare prelungită

- Tratamentul de întreţinere din schizofrenie (**312**) după stabilizare cu olanzapină administrată oral.

IV. Tratament:

Dozare:

- Doza recomandată 10 - 20 mg/zi, maxim 20 mg/zi (forma orală), 300 - 600 mg/lună (forma injectabilă cu eliberare prelungită), conform schemelor de echivalenţă recomandate.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

La iniţiere: examen clinic complet, greutate, BMI, circumferinţă abdominală, tensiune arterială, istoric personal sau familial de diabet, obezitate, dislipidemie sau boala cardio-vasculară.

La fiecare consultaţie: toleranţă, eficacitate, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

VI. Evaluare:

Tensiune arterială, BMI: la 3 luni; Greutate: iniţial, lunar, apoi la 3 luni; Glicemie: iniţial, la 3 luni şi apoi anual; Profil lipidic: iniţiere, la 3 luni şi apoi anual.

VII. Prescriptori:

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică

Continuare:

- Pentru formele orale - medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.
- Pentru formele parenterale - medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică. Forma cu eliberare prelungită se administrează doar într-o unitate sanitară de specialitate, cu monitorizarea pacientului timp de 3 ore post-injecţie.

DCI STIRIPENTOLUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 250, cod (N03AX17): DCI STIRIPENTOLUM

INDICAŢII: Stiripentol este indicat pentru utilizare concomitentă cu clobazam sau valproat, ca terapie de adăugare la pacienţii cu sindrom Dravet ale căror convulsii nu sunt controlate adecvat cu clobazam sau valproat.

1. Metodologia de includere în tratament cu Stiripentol:

- Pacienţii cu epilepsie mioclonică infantilă severă (EMIS, sindromul Dravet) ale căror convulsii nu sunt controlate adecvat cu clobazam sau valproat.

2. Metodologia de excludere din tratamentul cu Stiripentol:

- Hipersensibilitate cunoscută la Stiripentol sau la oricare dintre excipienţi.
- Istoric de psihoză, sub formă de episoade delirante
- Insuficienţă hepatică şi/sau renală

3. Doze şi mod de administrare:

- Doza zilnică se poate administra divizată în 2 sau 3 prize.
- Iniţierea tratamentului adjuvant cu stiripentol se va efectua pe o perioadă de cel puţin **3 săptămâni**, utilizând doze crescătoare până la atingerea dozei recomandate de 50 mg/kg/zi, administrată în asociere cu clobazam sau valproat. Iniţierea se va face în spital, cel puţin atunci când se decide iniţierea la vârsta sub 3 ani. Se începe cu 20 mg/kg/zi pentru 1 săptămână, apoi 30 mg/kg/zi pentru 1 săptămână.

Următoarele creşteri de doză sunt dependente de vârstă:

- copiii mai mici de 6 ani vor primi încă 20 mg/kg/zi în a treia săptămână, ajungând la doza recomandată de 50 mg/kg/zi în 3 săptămâni;
- copiii cu vârsta 6 - 12 ani trebuie să primească un plus de 10 mg/kg/zi fiecare săptămână, ajungând la doza recomandată de 50 mg/zi în 4 săptămâni;
- copiii şi adolescenţii > 12 ani trebuie să primească un plus de 5 mg/kg/zi în fiecare săptămână, iar doza optimă se atinge pe baza judecăţii clinice a medicului prescriptor.

- Studiile clinice nu furnizează date care să susţină administrarea stiripentolului ca monoterapie în sindromul Dravet.
- Vârste de administrare: la copiii în vârstă de 3 ani şi peste, diagnosticaţi cu EMIS (Sindrom Dravet).
- Decizia clinică de administrare a stiripentol la copiii cu EMIS sub vârsta de 3 ani trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărui pacient, luând în considerare beneficiile clinice şi riscurile potenţiale. La această grupă de pacienţi cu vârstă mai mică, tratamentul adjuvant cu stiripentol trebuie iniţiat numai dacă diagnosticul de EMIS a fost confirmat clinic.
- Nu există suficiente date de eficacitate şi siguranţa privind utilizarea stiripentol sub vârsta de 12 luni. La aceşti copii, administrarea de stiripentol se va face sub atenta supraveghere a medicului prescriptor.
- Pacienţi cu vârsta >/= 18 ani: Nu au fost strânse date pe termen lung de la un număr suficient de adulţi pentru a confirma menţinerea efectului la această populaţie. Tratamentul trebuie continuat la adulţi pe durata în care se observă eficacitatea acestuia.
- Capsula trebuie înghiţită întreagă, cu un pahar cu apă, în timpul mesei.

- Stiripentolul trebuie luat întotdeauna împreună cu alimentele, deoarece se degradează rapid în mediu acid (de exemplu expunerea la aciditatea gastrică pe nemâncate).
- Stiripentolul nu trebuie să fie luat cu lapte sau produse lactate (iaurt, cremă de brânză etc.), băuturi carbogazoase, suc de fructe sau alimente şi băuturi care conţin cafeină sau teofilină.

4. Efectuarea investigaţiilor la pacienţii care primesc stiripentol

- **La iniţiere** se evaluează hemograma, funcţia hepatică şi renală (transaminaze, uree, creatinină). Dacă acestea sunt în limite normale se iniţiază tratamentul cu Stiripentol. Până la atingerea dozei de întreţinere, aceste investigaţii se efectuează **săptămânal**. Ajustarea dozelor altor medicamente se poate face în funcţie de reacţia clinică sau de nivelurile sanguine ale acestor medicamente.
- **Evaluări în dinamică** - la fiecare 6 luni se efectuează: Hemograma şi testarea funcţiei hepatice.

5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

- Monitorizarea se va face în prima lună - săptămânal, apoi la 3 luni, apoi odată la 3 - 6 luni de către medicul curant al pacientului.
- Ajustarea dozelor altor antiepileptice utilizate în asociere cu stiripentol

Cu toate că nu există date farmacologice ample despre potenţialele interacţiuni medicamentoase, următoarele recomandări referitoare la modificarea dozelor şi schemelor de tratament pentru alte medicamente anti-epileptice administrate în asociere cu stiripentol sunt furnizate pe baza experienţei clinice.

- **Clobazam.** În studiile pivot, când s-a iniţiat administrarea de stiripentol, doza zilnică de clobazam a fost de 0,5 mg/kg pe zi administrat de obicei în doze divizate, de două ori pe zi. La copiii cu sindrom Dravet s-au raportat creşteri ale valorilor concentraţiilor plasmatice de aproximativ două până la trei ori pentru clobazam şi, respectiv, de cinci ori pentru norclobazam asociate cu administrarea concomitentă de stiripentol. În eventualitatea apariţiei semnelor clinice de reacţii adverse sau supradozaj la clobazam (de exemplu, somnolenţă, hipotonie şi iritabilitate la copiii mici), această doză zilnică a fost redusă cu 25% săptămânal.
- **Valproat.** Posibilitatea interacţiunii metabolice dintre stiripentol şi valproat este considerată redusă, astfel încât nu este necesară modificarea dozei de valproat când se adaugă stiripentol, exceptând raţiunile de siguranţă clinică. În studiile pivot, în cazul apariţiei de reacţii adverse gastro-intestinale precum scăderea apetitului alimentar, scădere ponderală, doza zilnică de valproat a fost redusă cu aproximativ 30% săptămânal.

- Se recomandă precauţie când se combină stiripentolul cu alte substanţe care au un caracter inhibitor sau care induc una sau mai multe dintre enzimele: CYP1A2, CYP2C19 şi CYP3A4.
- La concentraţii terapeutice, stiripentol inhibă semnificativ câteva izoenzime CYP450 (de exemplu, CYP2C19, CYP2D6 şi CYP3A4): se pot anticipa interacţiuni farmacocinetice de origine metabolică cu alte medicamente, care pot duce la intensificarea efectelor farmacologice şi la amplificarea reacţiilor adverse.
- Se va acţiona cu precauţie atunci când circumstanţele clinice impun asocierea cu substanţe metabolizate de CYP2C19 sau CYP3A4 datorită riscului crescut de apariţie al reacţiilor adverse. Se recomandă monitorizarea concentraţiilor plasmatice sau a reacţiilor adverse. Poate fi necesară ajustarea dozei.
- Administrarea concomitentă cu substraturi ale CYP3A4 care au un indice terapeutic îngust trebuie evitată, datorită riscului semnificativ crescut de apariţie a reacţiilor adverse severe.
- Datele despre potenţialul inhibitor asupra CYP1A2: nu este recomandată (avertisment şi pentru alimente şi produse nutritive cu conţinut semnificativ de cafeină şi teofilină).
- Deoarece stiripentol inhibă CYP2D6 in vitro, la concentraţiile plasmatice care se obţin clinic, în cazul substanţelor metabolizate de CYP2D6 poate fi necesară ajustarea dozelor care se va realiza individual.
- Asocieri nerecomandate (de evitat, dacă nu sunt strict necesare):
  - Alcaloizi din secară cornută (ergotamină, dihidroergotamină): Ergotism cu posibilitate de necroză a extremităţilor (inhibiţia eliminării hepatice a alcaloizilor din secară cornută).

- Cisaprid, halofantrin, pimozid, chinidină, bepridil: Risc crescut de aritmii cardiace în special torsada vârfurilor/pusee subite de aritmie.
- Imunosupresive (tacrolim, ciclosporină, sirolim): Concentraţii sanguine crescute ale imunosupresivelor (prin diminuarea metabolizării hepatice).
- Statine (atorvastatin, simvastatin etc.): Risc crescut de reacţii adverse dependente de doză, ca rabdomioliza (metabolizare hepatică diminuată a agentului de scădere a colesterolului).

- Asocieri care impun prudenţă:
  - Midazolam, triazolam, alprazolam: concentraţii plasmatice crescute ale benzodiazepinelor pot apare prin diminuarea metabolizării hepatice, conducând la sedare excesivă.
  - Clorpromazină: Stiripentol intensifică efectul depresor central al clorpromazinei.
  - Efecte asupra altor MAE: se recomandă monitorizarea clinică a concentraţiilor plasmatice ale altor anticonvulsivante, atunci când sunt asociate cu stiripentol, cu posibilitatea de ajustare a dozelor.
  - Topiramat: necesitatea modificării dozei de topiramat şi a schemei de tratament, dacă acesta este administrat concomitent cu stiripentol.
  - Levetiracetam: nu se anticipează interacţiuni farmacocinetice metabolice medicamentoase între stiripentol şi levetiracetam.
- forma pulbere pentru suspensie orală are o concentraţie Cmax uşor mai mare decât cea pentru capsule, motiv pentru care formulele nu sunt bioechivalente. Se recomandă ca, dacă este necesară schimbarea formulelor, aceasta să se facă sub supraveghere clinică, în caz de probleme legate de tolerabilitate.

6. Monitorizarea răspunsului la tratament:

- Răspunsul la tratament a fost definit ca o reducere a frecvenţei convulsiilor clonice (sau tonico-clonice), comparativ cu perioada de referinţă.
- Se recomandă monitorizarea atentă a copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 luni şi 3 ani, aflaţi în tratament cu stiripentol

7. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Lipsa eficacităţii clinice
- Reacţii adverse severe sau contraindicaţii
- Lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare
- În eventualitatea unor rezultate anormale ale hemogramei sau ale probelor funcţionale hepatice, decizia clinică de a se continua administrarea sau de a se ajusta doza de stiripentol, concomitent cu ajustarea dozelor de clobazam şi valproat, trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărui pacient, luând în considerare beneficiile clinice şi riscurile potenţiale.

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

9. Prescriptori:

STIRIPENTOL poate fi **iniţiat** numai de medici din specialitatea neurologie pediatrică cu experienţă în diagnosticul şi controlul terapeutic al epilepsiei la sugari şi copii, respectiv de către medicii din specialitatea neurologie cu experienţă în diagnosticul şi controlul terapeutic al epilepsiei la adulţi. Prescrierea poate fi continuată şi de medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală valabilă emisă de medicul care a iniţiat tratamentul.

DCI BRIVARACETAMUM

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

I. Indicaţie: terapie adjuvantă în tratamentul crizelor convulsive parţiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienţii epileptici, adulţi şi copii, începând cu vârsta de 2 ani

II. Criterii de includere in tratament

1. Terapie de asociere în tratamentul epilepsiei focale cu sau fără generalizare secundară la adulţi şi adolescenţi începând cu vârsta de 2 ani
2. Se va lua în considerare la pacienţii care au încercat anterior două medicamente antiepileptice care nu au controlat crizele sau au indus reacţii adverse

III. Tratament

1. **Condiţionare:** comprimate filmate 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, solutie orala 10 mg/ml
2. Doza terapeutică

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

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

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

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

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

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

Copii cu greutatea corporală între 10 kg și mai puțin de 20 kg
Doza de inițiere recomandată este de 1 mg/kg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, inițiat la doze de până la 2,5 mg/kg/zi, în funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic. Doza de întreținere recomandată este de 2,5 mg/kg/zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficace, cuprins între 1 mg/kg/zi și 5 mg/kg/zi.

Dozele recomandate pentru adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 2 ani sunt rezumate în tabelul următor. Doza trebuie administrată în două prize egale, la interval de aproximativ 12 ore.

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

* În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în acest interval de doze eficace.
** În funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuate de către medic

În situatia in care se utilizeaza solutia orala, doza per priză pentru fiecare pacient trebuie calculată utilizând următoarea formulă: Volumul per administrare (ml) = [greutatea corporală (kg) x doza zilnică (mg/kg/zi)] x 0,05.

Medicaţia poate fi instituită în doze terapeutice de la iniţiere luând în considerare tolerabilitatea şi vor fi ajustate conform cu particularităţile individuale privind necesitatea de a reduce crizele versus efectele adverse potenţiale.

În cazul **omiterii uneia sau mai multor doze**, se recomandă pacienţilor să ia o doză imediat ce îşi aduc aminte şi să ia doza următoare la ora obişnuită dimineaţa sau seara. Se poate evita astfel scăderea concentraţiei plasmatice de brivaracetam sub nivelul de eficacitate şi se poate preveni apariţia crizelor favorizate de întreruperea temporară.

IV. Atentionari si precautii special pentru utilizare

Evenimentele adverse identificate în studiile clinice, în funcţie de frecvenţa acestora, au fost următoarele:

- foarte frecvente (≥ 10%): amețeală, somnolenţă,
- frecvente (≥ 1%, < 10%): fatigabilitate, depresie, anxietate, insomnie, iritabilitate, convulsii, vertij, scăderea apetitului alimentar, greaţă, vărsături, constipaţie, infecţii respiratorii superioare, tuse, gripă;
- mai puţin frecvente (≥ 1/1000, < 1%): neutropenie, ideaţie suicidară, tulburare psihotică, agresivitate, agitaţie.

Populaţii speciale:

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

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

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

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

Precauţii speciale:

Pacienţii trebuie monitorizaţi în scopul identificării semnelor de ideaţie suicidară şi comportament suicidar şi trebuie avută în vedere iniţierea unui tratament adecvat. Pacienţilor (și îngrijitorilor acestora) trebuie să li se recomande să ceară sfatul medicului în cazul apariţiei semnelor de ideaţie suicidară şi comportament suicidar.

Comprimatele filmate de brivaracetam conţin lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Comprimatele filmate si solutia orala de brivaracetam conţin o cantitate neglijabilă de sodiu.

Soluția orală conține 168 mg sorbitol (E420) per fiecare ml. Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză nu trebuie să ia acest medicament.
Soluţia orală conţine parahidroxibenzoat de metil (E218), care poate produce reacţii alergice (posibil întârziate).
Soluţia orală de brivaracetam conține propilenglicol (E1520).

Capacitatea de a conduce autovehicule şi de a folosi utilaje poate fi afectată la pacienţii care dezvoltă somnolenţă, tulburări de coordonare sau alte efecte legate de acţiunea asupra SNC. Aceştia sunt sfătuiţi să evite aceste activităţi până la compensarea acestor efecte.

Interacţiuni farmacodinamice:

Nu au existat beneficii observate pentru brivaracetam faţă de placebo la pacienţii trataţi concomitent cu levetiracetam. Nu s-au constatat probleme suplimentare de siguranţă sau tolerabilitate.

Brivaracetam are un efect de a accentua efectul alcoolului etilic asupra funcţiei psihomotorii, atenţiei şi memoriei. Nu se recomandă asocierea de brivaracetam cu alcool etilic.

Interacţiuni farmacocinetice:

Concentraţiile plasmatice de brivaracetam pot creşte la administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C19 (de ex. fluconazol, fluvoxamină), însă riscul unei interacţiuni mediate de CYP2C19 cu relevanţă clinică este considerat scăzut.

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

Interacţiuni cu alte medicamente antiepileptice (MAE)

1. Efectele altor medicamente asupra brivaracetam
   Concentraţiile plasmatice de brivaracetam se reduc la administrarea concomitentă cu MAE puternic inductoare enzimatice (carbamazepină, tenobarbital, fenitoină), însă nu este necesară ajustarea dozei.

   Alţi inductori enzimatici puternici (precum sunătoarea - Hypericum perforatum) pot reduce, de asemenea, expunerea sistemică a brivaracetamului. Prin urmare, tratamentul cu sunătoare trebuie iniţiat şi încheiat cu precauţie.

2. Efectele brivaracetam asupra altor medicamente
   Riscul de interacţiuni cu CYP3A4 relevante clinic este considerat scăzut. Brivaracetam poate creşte concentraţiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate de CYP2C19 (de exemplu lanzoprazole, omeprazol, diazepam).

V. Monitorizarea tratamentului /criterii de evaluare a eficacitatii terapeutice

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

VI. Criterii pentru intreruperea tratamentului

Pentru pacienții cu vârsta de 16 ani și peste, dacă este necesară întreruperea tratamentului cu brivaracetam, se recomandă reducerea treptată săptămânală a dozei cu 50 mg/zi.
Pentru pacienții cu vârsta sub 16 ani, dacă este necesară întreruperea tratamentului cu brivacetam, se recomandă reducerea dozei cu maximum jumătate de doză în fiecare săptămână până la atingerea unei doze de 1 mg/kg/zi (pentru pacienții cu o greutate corporală mai mică de 50 kg) sau de 50 mg/zi (pentru pacienții cu o greutate corporală de 50 kg sau mai mult).
După 1 săptămână de tratament cu 50 mg/zi, se recomandă o săptămână finală de tratament la o doză de 20 mg/zi.

VII. Prescriptori

Tratamentul va fi instituit de medicii neurologi de adulţi sau neurologi pediatri şi poate fi continuat de medicii de familie în baza scrisorii medicale. Pacienţii vor reveni pentru evaluare la medici neurologi de adulţi sau neurologi pediatri la fiecare 6 luni.

DCI: RISPERIDONUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 227, cod (N004F): DCI RISPERIDONUM

I. Clasa de medicamente:
Antipsihotice de generaţia a 2-a

II. Forme farmaceutice:
Forme orale, formă parenterală cu eliberare prelungită

III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)

Forme orale
a. Principale
- Tratamentul episodic şi de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal şi mixt (**319, 320**), tratamentul de scurtă durată (maxim 6 săptămâni) al agresiunii persistente cu risc de vătămare în demenţa moderată până la severă (**368, 299**), tulburări de conduită (**351**), tulburări ale ticurilor şi alte tulburări de comportament şi emoţionale apărând, de obicei, în perioada copilăriei şi adolescenţei (**354**).

b. Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)
- **314** - Tulburări delirante persistente
- **315** - Tulburări psihotice acute şi tranzitorii
- **317** - Tulburare schizo-afectivă
- **318** - Alte tulburări psihotice neorganice
- **321** - Tulburare depresivă majoră (adjuvant)
- **325** - Tulburări fobic-anxioase (augmentare)
- **326** - Tulburare obsesiv-compulsivă (augmentare)
- **338** - Tulburare de personalitate borderline (pe termen scurt)
- **302** - Delirium (adjuvant, pe termen scurt)
- **307, 309** - Tulburări mentale şi de comportament datorate consumului de substanţe (opiacee, derivate de cannabis, halucinogene, cocaină, alte substanţe)
- **343, 344, 345, 346** - Tulburări în dezvoltarea mintală (în cazul agresivităţii persistente la copii peste 5 ani şi adolescenţi - maxim 6 săptămâni)
- **349** - Tulburări de spectru autist (în cazul iritabilităţii asociate TSA - hetero- şi autoagresivitate, crize de opoziţie, schimbări rapide de dispoziţie - la copii peste 5 ani şi adolescenţi)

Forma parenterală cu eliberare prelungită
a. Principale
- Tratamentul de întreţinere din schizofrenie (**312**)

b. Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)

- Tratamentul de întreţinere din tulburarea afectivă bipolară (**319, 320**)

IV. Tratament:

Dozare:

- Adulţi. Doza recomandată 4 - 8 mg/zi, maxim 16 mg/zi (forma orală); 25 - 37,5 mg/2 săptămâni, maxim 50 mg/2 săptămâni (forma parenterală cu eliberare prelungită).
- Copii şi adolescenţi cu greutatea < 50 kg. Doza iniţială recomandată este de 0,25 mg/zi (forma orală) care poate fi crescută cu 0,25 mg/zi, la interval de 2 zile.
- Copii şi adolescenţi cu greutatea ≥ 50 kg. Doza iniţială recomandată este de 0,5 mg/zi (forma orală) care poate fi crescută cu 0,5 mg/zi, la interval de 2 zile.

Durată:
În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:
Eficacitate, toleranţă, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, greutate, glicemie, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

VI. Evaluare:
Tensiune arterială, BMI: la 3 luni; Greutate: iniţial, lunar, apoi la 3 luni; Glicemie: iniţial, la 3 luni şi apoi anual, ECG: la 6 luni.

VII. Prescriptori:
Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie sau psihiatrie pediatrică
Continuare:

- Pentru formele orale - medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.
- Pentru formele parenterale - medic din specialitatea psihiatrie.

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

DEFINIȚIA AFECȚIUNII

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

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

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

DIAGNOSTICUL AFECȚIUNII

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

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

TRATAMENTUL AFECȚIUNII

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

O a doua mare problemă care se ridică la majoritatea acestor pacienţi este apariţia complicaţiilor medicamentoase induse de medicaţia dopaminergică, în mod particular de levodopa. De aceea, pe de o parte se impune introducerea la un moment dat a tratamentului cu levodopa (dacă nu a fost introdus chiar de la început), deoarece acest medicament este în prezent cel mai eficient din punct de vedere al controlului simptomatologiei motorii, dar, pe de altă parte, creşte riscul de apariţie a fluctuaţiilor motorii şi non-motorii precum şi a

diskineziilor induse de levodopa. Pentru pacienții cu boala Parkinson în stadiu avansat în care apar fluctuații motorii și/sau non-motorii asociate sau nu cu diskinezii se păstrează asocierea medicamentoasă bazată pe levodopa asociată cu inhibitor de decarboxilază și entacapone, cu agonist dopaminergic, eventual și cu rasagilină sau selegilină și se tentează ajustarea dozelor și ajustarea orarului de administrare a medicamentelor.
Chiar în situația în care pacientul are o schemă terapeutică complexă şi completă, corect utilizată, la un moment dat în evoluție este posibil ca intervalele de "off" să fie lungi și/sau severe iar diskineziile să fie dizabilitante.

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

I. Indicaţie terapeutică:

Tratamentul fluctuaţiilor motorii (fenomenul „on-off") la pacienţii cu boală Parkinson insuficient controlată prin administrarea altor medicamente antiparkinsoniene.

II. Criterii de includere în tratament:

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

Pacienţii selectaţi pentru tratamentul cu apomorfina trebuie să fie capabili să recunoască debutul propriilor simptome „off" şi să-şi injecteze singuri sau, ca alternativă, să aibă la dispoziţie o persoană care îi îngrijeşte, capabilă să efectueze injecţia atunci când este necesar.

Înainte de a începe tratamentul cu apomorfina, trebuie optimizat tratamentul cu levodopa al pacientului, levodopa fiind administrată în asociere sau nu cu agonişti de dopamină.

De regulă, va trebui ca pacienții tratați cu apomorfină să înceapă să ia domperidonă cu cel puțin două zile înainte de inițierea terapiei. Doza de domperidonă trebuie să fie titrată la doza minimă eficace și întreruptă cât mai curând posibil.

Înainte de a se decide inițierea tratamentului cu domperidonă și apomorfină, trebuie evaluați factorii de risc pentru prelungirea intervalului QT la fiecare pacient, pentru a asigura faptul că beneficiile depășesc riscurile. Evaluarea trebuie să se facă înainte de inițierea tratamentului, precum și în timpul tratamentului.

Trebuie să se efectueze o electrocardiogramă: înainte de tratamentul cu domperidonă, în faza de inițiere a tratamentului, ulterior, în funcție de necesitățile clinice.

III. Criterii de excludere a pacienților din tratament

- pacienții care au contraindicaţie la apomorfină:
  - pacienții cu depresie respiratorie, demență, boli psihotice sau insuficiență hepatică
  - copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani

- tratamentul cu apomorfină HCl nu trebuie administrat la pacienţii care prezintă un răspuns „on” la tratamentul cu levodopa, asociat cu diskinezie sau distonie severe.
- apomorfina nu trebuie administrat pacienților care au o hipersensibilitate cunoscută la apomorfină sau la orice excipienți ai medicamentului.
- apomorfina nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazurilor în care este absolut necesar.

IV. Schema de tratament: doze și mod de administrare

Mod de administrare

Apomorfina Pen 10 mg/ml soluţie injectabilă **(face obiectul unui contract cost-volum)** se administrează pe cale subcutanată prin injecţie intermitentă, în bolus.
Apomorfina 5 mg/ml soluţie perfuzabilă în seringă preumplută unidoză - se administreaza sub formă de perfuzie subcutanată continuă printr-o minipompă

Doze

a) pentru administrarea subcutana, intermitenta

Determinarea dozei prag

Doza adecvată pentru fiecare pacient este stabilită treptat, utilizând scheme terapeutice în cadrul cărora dozele sunt crescute progresiv. Este sugerată următoarea schemă terapeutică:
1 mg de apomorfină HCl (0,1 ml), adică aproximativ 15 – 20 micrograme/kg, poate fi injectat subcutanat în timpul perioadei hipokinetice sau „off" iar pacientul trebuie ţinut sub observaţie timp de 30 minute, în vederea apariţiei unui răspuns motor. Dacă nu există răspuns sau se obţine un răspuns inadecvat, se injectează subcutanat o a doua doză de apomorfină HCl 2 mg (0,2 ml) iar pacientul este ţinut sub observaţie timp de alte 30 minute, în vederea apariţiei unui răspuns adecvat. Dozele pot fi crescute prin utilizarea de injecţii progresive, cu un interval de cel puţin patruzeci de minute între administrările succesive, până când se obţine un răspuns motor satisfăcător.

Stabilirea tratamentului

După ce s-a determinat doza adecvată, se poate administra o singură injecţie subcutanată la nivelul părţii inferioare a abdomenului sau părţii externe a coapsei, la primele semne de apariţie ale unui episod„off”. Modificarea dozei poate fi efectuată în funcţie de răspunsul pacientului.

Doza optimă de clorhidrat de apomorfină variază de la persoană la persoană dar, odată stabilită, rămâne relativ constantă pentru fiecare pacient.

Doza zilnică de apomorfina variază în limite largi între pacienţi, în mod obişnuit fiind cuprinsă în intervalul 3 – 30 mg, administrată sub formă de 1 – 10 injecţii şi uneori nu mai puţin de 12 injecţii zilnic. Se recomandă ca doza totală zilnică de apomorfină HCl să nu depăşească 100 mg, iar injecţiile administrate separat în bolus nu trebuie să depăşească 10 mg.

b) pentru administrarea prin perfuzie subcutanată continuă printr-o minipompă

Pacienţii care au demonstrat un răspuns bun în perioada „on” (fără simptomatologie) în decursul etapei iniţiale a tratamentului cu apomorfină, dar la care controlul general al simptomatologiei rămâne nesatisfăcător atunci când se administrează injecţii intermitente sau

care necesită injecţii numeroase şi frecvente (mai mult de 10 injecţii zilnic) pot să înceapă sau să treacă la tratamentul cu perfuzii subcutanate continue, administrate prin intermediul unei minipompe şi/sau al unei pompe de seringă, după cum urmează:

Selectarea tipului de minipompă şi/sau injectomat care trebuie utilizate şi stabilirea dozelor necesare se va face de către medic, în conformitate cu necesităţile particulare ale pacientului.

Determinarea dozei prag

Doza prag pentru perfuzia continuă trebuie determinată după cum urmează: perfuzia continuă se va iniţia cu o viteză de 1 mg (0,2 ml) apomorfină HCl per oră, viteză care este ulterior crescută în funcţie de răspunsul individual zilnic. Creşterea vitezei de perfuzie nu trebuie să depăşească 0,5 mg, la intervale de cel puţin 4 ore. Perfuziile trebuie efectuate numai în orele de veghe. Cu excepţia cazului în care pacientul prezintă probleme severe pe timpul nopţii, nu se recomandă perfuziile pe durata a 24 ore. Toleranţa la tratament nu pare să apară, atâta timp cât există o perioadă fără tratament de cel puţin 4 ore pe timpul nopţii. În orice caz, locul perfuziei trebuie schimbat la fiecare 12 ore. Este posibil ca pacienţii să necesite suplimentarea perfuziilor continue cu doze intermitente, administrate în bolus, după cum este necesar şi conform indicaţiilor medicului. În timpul perfuziei continue se poate lua în considerare o scădere a dozelor altor agonişti de dopamină.

Stabilirea tratamentului

Modificarea dozajelor poate fi efectuată în funcţie de răspunsul pacientului. Doza optimă de clorhidrat de apomorfină variază de la o persoană la alta, dar, odată stabilită, rămâne relativ constantă pentru fiecare pacient.

Doza zilnică de apomorfina variază în limite largi între pacienţi, de obicei fiind cuprinsă în intervalul 3-30 mg. Se recomandă ca doza zilnică totală de apomorfină HCl să nu depăşească 100 mg.

V. PRECAUȚII. ATENȚIONĂRI

- Apomorfina HCl trebuie administrat cu prudenţă la pacienţi cu *boli renale, pulmonare sau cardiovasculare* precum şi la *persoane predispuse la greaţă şi vărsături*. Se recomandă prudenţă suplimentară în timpul iniţierii tratamentului la pacienţii vârstnici şi/sau debilitaţi.
- Deoarece administrarea de apomorfină poate provoca hipotensiune arterială, chiar şi în cazul în care este administrat tratament prealabil cu domperidonă, se impune atenţie la pacienţii cu *cardiopatie preexistentă* sau la *pacienţii cărora li se administrează medicamente vasoactive, cum sunt antihipertensivele*, în special la pacienţii cu hipotensiune posturală preexistentă.
- Deoarece administrarea de apomorfină, în special la doze mari, poate provoca prelungirea intervalului QT, se impune prudenţă atunci când se tratează *pacienţi cu risc de aritmie de tipul torsadei vârfurilor*. Atunci când se utilizează în asociere cu domperidona, trebuie să fie evaluați cu atenție factorii de risc ai fiecărui pacient. Factorii de risc importanți includ afecțiuni cardiace preexistente grave, de exemplu *insuficiență cardiacă congestivă, insuficiență hepatică gravă sau dezechilibre electrolitice semnificative. Trebuie evaluate, de asemenea, medicațiile care pot afecta echilibrul electrolitic, metabolismul CYP3A4 sau intervalul QT*. Se recomandă monitorizarea pentru decelarea eventualelor efecte

asupra intervalului QTc. Pacientului trebuie să i se spună să raporteze posibilele simptome cardiace, inclusiv palpitații, sincopă sau cvasi-sincopă.

- Pacienții trebuie să raporteze modificările clinice care ar putea conduce la *hipokaliemie*, de exemplu gastroenterita sau inițierea terapiei cu diuretice. La fiecare vizită medicală trebuie să fie reevaluați factorii de risc.
- Administrarea de apomorfină este asociată cu *reacţii subcutanate locale*. Acestea pot fi uneori reduse prin schimbarea locurilor de injectare pentru a evita zonele cu nodularităţi sau induraţii.
- La pacienţii cărora li s-a administrat apomorfină s-au raportat *anemie hemolitică şi trombocitopenie*. Analizele hematologice trebuie efectuate la intervale periodice, ca şi în cazul administrării levodopei concomitent cu apomorfina.
- Se impune prudenţă când se asociază apomorfina cu alte medicamente, în special cu cele cu un indice terapeutic îngust. Medicamentele *neuroleptice* pot avea efect antagonist, dacă sunt utilizate concomitent cu apomorfina. *Interacţiunea între clozapină şi apomorfină este posibilă*; cu toate acestea, clozapina poate fi utilizată, de asemenea, pentru reducerea simptomelor complicaţiilor neuropsihice. Chiar şi în cazul în care este administrată în asociere cu domperidona, apomorfina poate potenţa efectele antihipertensive ale acestor medicamente. Se recomandă evitarea administrării concomitente a apomorfinei cu alte medicamente despre care se cunoaşte faptul că prelungesc intervalul QT.
- Problemele neuropsihice coexistă la mulţi pacienţi cu boală Parkinson avansată acestea pot fi exacerbate de către apomorfină. Se impune o atenţie specială atunci când se administrează apomorfină la aceşti pacienţi.
- Administrarea de apomorfină a fost asociată cu apariţia *somnolenţei și cu apariţia episoadelor de somn cu debut brusc*, în special la pacienţii cu boală Parkinson. Pacienţii trebuie informaţi asupra acestui lucru şi sfătuiţi să aibă grijă în cazul în care conduc vehicule sau folosesc utilaje în timpul tratamentului cu apomorfină. Pacienţii care au prezentat somnolenţă şi/sau un episod de somn cu debut brusc trebuie să evite conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor. În plus, poate fi luată înconsiderare o reducere a dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului.
- *Tulburări ale controlului impulsurilor* - Pacienții trebuie monitorizați regulat pentru dezvoltarea de tulburari ale controlului impulsurilor. Pacienții și îngrijitorii trebuie să fie conștientizaţi de faptul că simptomele comportamentale ale tulburărilor de control al impulsurilor, inclusiv dependenţa patologică de jocurile de noroc, creşterea libidoului , hipersexualitatea , cumpăratul compulsiv , creştere necontrolată a apetitului si consumul compulsiv de alimente pot apărea la pacienţii trataţi cu agonişti dopaminergici, inclusiv apomorfina. Trebuie luată în considerare micşorarea dozei / întreruperea tratamentului prin reducerea progresivă a dozei dacă apar astfel de simptome.
- *Sindromul de dereglare a dopaminei (SDD)* este o tulburare adictivă care conduce la utilizarea excesivă a medicamentului, observată la unii pacienți tratați cu apomorfină. Înainte de inițierea tratamentului, pacienții și îngrijitorii trebuie să fie avertizați cu privire la riscul potențial de apariție a SDD.

Apomorfina Pen 10 mg/ml soluţie injectabilă în pen multidoză conţine bisulfit de sodiu, care poate provoca rareori reacţii alergice severe şi bronhospasm. apomorfina Pen 10 mg/ml conţine mai puţin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per 10 ml, adică este în esenţă „fără sodiu.

VI. ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI

Întreruperea definitivă a tratamentului poate fi luată în considerare la pacienţii care au prezentat somnolenţă şi/sau un episod de somn cu debut brusc și care sunt nevoiți să conducă vehiculele sau să folosească utilaje. Trebuie luată în considerare micşorarea dozei până la întreruperea tratamentului la pacienții cu tulburări ale controlului impulsurilor.

VII. PRESCRIPTORI:

Tratamentul cu apomorfină trebuie iniţiat în cadrul unei clinici de specialitate. Pacientul trebuie supravegheat de către un medic neurolog cu experienţă în tratamentul bolii Parkinson."

„**DCI: QUETIAPINUM**

I. Clasa de medicamente:

Antipsihotice de generaţia a 2-a

II.Forme farmaceutice:

Forme orale cu eliberare imediată şi prelungită

III.Indicaţii (conform codurilor ICD-10)

Forma cu eliberare imediată

a. Principale

Tratamentul episodic şi de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal şi depresiv (**319, 320**)

Forma cu eliberare prelungită

a. Principale

Tratamentul episodic şi de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal şi depresiv (**319, 320**), tulburare depresivă majoră – adjuvant (**321**)

b. Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)

315 – Tulburări psihotice acute şi tranzitorii

317 – Tulburare schizo-afectivă

303 – Tulburări psihotice din boala Parkinson (dacă alte opţiuni terapeutice au eşuat)

325 – Tulburări fobic-anxioase (adjuvant)

338 – Tulburari de personalitate (adjuvant)

IV.Tratament:

Dozare:

Doza recomandată 150-300 mg/zi, maxim 800mg/zi.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

V.Monitorizare:

Eficacitate, toleranţă, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, greutate, glicemie, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

VI.Evaluare:

Tensiune arterială, BMI: la 3 luni; Greutate: iniţial, lunar, apoi la 3 luni; Glicemie: iniţial, la 3 luni şi apoi anual, ECG: la 6 luni.

VII.Prescriptori:

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie sau psihiatrie pediatrică; medic din specialitatea neurologie (pentru tulburările psihotice asociate bolii Parkinson).

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică, neurologie (pentru indicaţia din boala Parkinson) sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul de specialitate.”

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 345 cod (N05AX15): DCI CARIPRAZINUM

I. Indicaţia terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum)
Tratamentul schizofreniei la adulţi (cod **312** conform CIM revizia a 10-a)

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere
- Diagnostic confirmat de schizofrenie, lipsa contraindicaţiilor majore constatată clinic şi anamnestic.

2. Criterii de excludere
- Lipsă de eficacitate pe baza evaluării clinice, intoleranţă la tratament, efecte secundare şi/sau adverse necontrolabile sau intolerabile.

III. Tratament
- Doza iniţială recomandată este de 1,5mg. Creşterea dozelor se face progresiv, pe baza evaluării clinico-evolutive, cu câte 1,5mg, o dată pe zi, până la doza eficace. Doza maximă zilnică este de 6mg.
- Ajustarea dozelor şi durata tratamentului se stabilesc în funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

IV. Contraindicaţii
- Hipersensibilitate sau intoleranţă.
- Administrarea concomitentă de inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 (de exemplu: boceprevir, claritromicină, cobicistat, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodonă, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromcină, voriconazol, diltiazem, eritromicină, fluconazol, verapamil).
- Administrarea concomitentă de inductori puternici sau moderați ai CYP3A4 (de exemplu: carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifampicină, sunătoare (*Hypericum perforatum*), bosentan, efavirenz, etravirină, modafinil, nafcilină).

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare
- Monitorizarea periodică a tensiunii arteriale, mai ales la pacienţii cu boală cardiovasculară cunoscută.
- Monitorizarea periodică a glicemiei la pacienţii cu diabet zaharat.
- Monitorizarea periodică a greutăţii şi IMC.
- Prudenţă şi ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici, după caz şi indicaţie.
- De evitat consumul de alcool pe durata tratamentului.

VI. Monitorizarea tratamentului / criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice
Evaluarea tratamentului se face la câteva săptămâni de la iniţiere şi după fiecare ajustare a dozelor. Eficacitatea tratamentului se reflectă în ameliorarea simptomatologiei şi a gradului de funcţionare globală, pe baza evaluării periodice de specialitate (la 3-6 luni).

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului
Lipsă de eficacitate pe baza evaluării clinice, intoleranţă la tratament, efecte secundare şi/sau adverse necontrolabile sau intolerabile, interacţiuni medicamentoase incompatibile, insuficienţă hepatică sau renală severă confirmată.

VIII. Prescriptori
Iniţiere: Medici din specialitatea psihiatrie.
Continuare: Medici din specialitatea psihiatrie sau medici de familie care pot continua prescrierea pe o perioadă de 3 luni conform scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.”

DCI:AMISULPRIDUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 229, cod (N006F): DCI AMISULPRIDUM

I. Clasa de medicamente:

Antipsihotice de generaţia a 2-a

II. Forme farmaceutice:

Cu administrare orală

III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)

a. Principale
- Tratamentul episodic şi de întreţinere din schizofrenie (**312**) şi depresia cu simptome psihotice (**321**).

b. Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)
- **314** - Tulburări delirante persistente
- **315** - Tulburări psihotice acute şi tranzitorii
- **317** - Tulburări schizo-afective

IV. Tratament:

Dozare:

- Simptome pozitive: doza zilnică recomandată 400 - 800 mg/zi, maxim 1200 mg/zi.
- Simptome negative: doza zilnică recomandată 50 - 300 mg/zi, maxim 300 mg/zi.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranţă, prolactinemie, efecte extrapiramidale, greutate, tensiune arterială, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

VI. Evaluare:

1 - 3 luni

VII. Prescriptori:

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 346 cod (N06AX26): DCI VORTIOXETINUM

I. Indicaţia terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum)
Tratamentul episoadelor depresive majore la adulţi (cod **321** conform CIM revizia a 10-a)

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere

- Diagnostic confirmat de depresie majoră, lipsa contraindicaţiilor majore constatată clinic şi anamnestic.

2. Criterii de excludere

- Lipsă de eficacitate pe baza evaluării clinice, intoleranţă la tratament, efecte secundare şi/sau adverse necontrolabile sau intolerabile.

III. Tratament

- La pacienţii cu vârsta sub 65 de ani, doza zilnică iniţială şi de întreţinere este de 10mg. Modificarea dozelor se face pe baza evaluării clinico-evolutive, între 5mg (doză minimă zilnică) şi 20mg (doză maximă zilnică).
- La pacienţii cu vârsta ≥ 65 de ani, doza iniţială este de 5mg (doza eficientă cea mai mică). Se recomandă precauţie la doze zilnice mai mari de 10mg la această categorie de pacienţi.
- Ajustarea dozelor şi durata tratamentului se stabilesc în funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu. Durata tratamentului după remiterea simptomelor depresive este de cel puțin 6 luni.

IV. Contraindicaţii

- Hipersensibilitate sau intoleranţă.
- Utilizarea concomitentă cu inhibitori neselectivi ai monoaminoxidazei (IMAO) sau inhibitori selectivi ai MAO-A.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

- Prudenţă şi ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici, după caz şi indicaţie.
- Prudenţă la asocierea unui alt antidepresiv.
- De evitat consumul de alcool pe durata tratamentului.

VI. Monitorizarea tratamentului / criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice
Eficacitatea tratamentului se reflectă în ameliorarea simptomatologiei şi a gradului de funcţionare globală, pe baza evaluării periodice de specialitate (la 3-6 luni).

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului
Lipsă de eficacitate pe baza evaluării clinice, intoleranţă la tratament, efecte secundare şi/sau adverse necontrolabile sau intolerabile, interacţiuni medicamentoase incompatibile.

VIII. Prescriptori
Iniţiere: Medici din specialitatea psihiatrie.
Continuare: Medici din specialitatea psihiatrie sau medici de familie care pot continua prescrierea pe o perioadă de 3 luni conform scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 347 cod (N06AX27): DCI ESKETAMINUM

I. Indicaţia terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum)
Tratamentul tulburării depresive majore rezistente la tratament, în asociere cu un SSRI sau un SNRI, la adulţii care nu au răspuns la cel puţin două tratamente diferite cu antidepresive în episodul depresiv curent moderat până la sever.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere

- Diagnostic confirmat de depresie rezistentă la tratament, lipsa contraindicaţiilor majore constatată clinic şi anamnestic, disponibilitate de prezentare într-o unitate sanitară de specialitate pentru administrarea tratamentului şi monitorizare post-administrare, conform graficului de administrare.

2. Criterii de excludere

- Lipsă de eficacitate pe baza evaluării clinice, intoleranţă la tratament, efecte secundare şi/sau adverse necontrolabile sau intolerabile, contraindicaţii majore, vârsta sub 18 ani, pacienți cu cu insuficiență hepatică (severă) Clasa C Child-Pugh.

III. Tratament

Administrarea tratamentului se face în două etape, doar într-un cadru clinic adecvat:

1. **Etapa de inducţie**: săptămânile 1-4
   - În ziua 1 se administrează doza de iniţiere. Dozele ulterioare vor fi administrare de două ori pe săptămână.
2. **Etapa de întreţinere**: începând cu săptămâna 5
   - Pe parcursul săptămânilor 5-8, tratamentul va fi administrat o dată pe săptămână. Începând cu săptămâna 9, tratamentul va fi administrat o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni, în funcţie de răspunsul la tratament şi evoluţia clinică.

Antidepresivele orale recomandate pentru asociere sunt:

- SSRI - escitalopram sau sertralină. Cu prudenţă, pot fi administrate şi alte substanţe din această clasă.
- SNRI - duloxetină sau venlafaxină cu eliberare prelungită

Înaintea administrării, pacientul trebuie instruit să nu consume alimente cu 2 ore înainte, să nu folosească decongestionante nazale cu 1 oră înainte şi să nu consume băuturi cu 30 minute înainte. De asemenea, va fi instruit să nu planifice conducerea de autovehicule sau implicarea în activităţi care necesită vigilenţă mentală şi coordonare motorie până în ziua următoare, după un somn odihnitor.

Tensiunea arterială va fi măsurată înaintea administrării. Ca regulă, o valoare peste 140/90 mmHg impune evaluarea raportului risc-beneficiu pentru administrarea esketaminei.

Administrarea spray-ului nazal de esketamină se face de către pacient, sub supravegherea personalului medical, conform procedurii descrise în prospect.

După administrare, pacientul va fi monitorizat timp de 1-2 ore în privinţa tensiunii arteriale şi a stării de vigilenţă, putând părăsi unitatea sanitară atunci când starea generală este considerată stabilă de către medic. Pacientul nu va conduce autovehicule după administrarea tratamentului.

La sfârşitul perioadei de inducţie se va face o evaluare a beneficiului terapeutic pentru a aprecia oportunitatea de continuare a tratamentului în etapa de întreţinere. În situaţia în care pacientul prezintă indicaţie de continuare a administrării, durata tratamentului după ameliorarea simptomelor depresive este de cel puţin 6 luni.

Graficul de administrare şi ajustarea dozelor în funcţie de vârstă şi evoluţia clinică sunt redate în tabelul de mai jos.

Vizita	Adulţi < 65 ani	Adulţi ≥ 65 ani
Etapa de inducţie		
Săptămâna 1		
Iniţiere - Vizita 1	56mg	28mg
Vizita 2	56mg sau 84mg	28mg, 56mg sau 84mg
Săptămâna 2		
Vizitele 3 şi 4	56mg sau 84mg	28mg, 56mg sau 84mg
Săptămâna 3		
Vizitele 5 și 6	56mg sau 84mg	28mg, 56mg sau 84mg
Săptămâna 4		
Vizitele 7 şi 8	56mg sau 84mg	28mg, 56mg sau 84mg
Etapa de întreţinere		
Săptămâna 5		
Vizita 9	56mg sau 84mg	28mg, 56mg sau 84mg
Săptămâna 6		
Vizita 10	56mg sau 84mg	28mg, 56mg sau 84mg
Săptămâna 7		
Vizita 11	56mg sau 84mg	28mg, 56mg sau 84mg
Săptămâna 8		
Vizita 12	56mg sau 84mg	28mg, 56mg sau 84mg
Din săptămâna 9		
Vizita 13 și în continuare, la 1 sau 2 săptămâni	56mg sau 84mg	28mg, 56mg sau 84mg

IV. Contraindicaţii

- Hipersensibilitate sau intoleranţă.
- Tensiune arterială necontrolată terapeutic.
- Istoric de AVC sau boală anevrismală
- Eveniment cardiovascular recent (în ultimele 6 săptămâni), inclusiv infarct miocardic
- Pacienţi cu antecedente de hemoragie intracerebrală

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

- Prudenţă şi ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici, după caz şi indicaţie.
- Comorbidităţi psihiatrice (adicţii, tulburări psihotice, tulburare bipolară).
- Hipertiroidism care nu a fost suficient tratat
- De evitat consumul de alcool pe durata tratamentului.
- Spravato nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă și care nu utilizează metode contraceptive. Dacă o femeie rămâne gravidă în timpul tratamentului cu Spravato, tratamentul trebuie întrerupt, iar pacienta trebuie consiliată cât mai rapid posibil cu privire la riscul potențial pentru făt și opțiunile clinice/terapeutice.

VI. Monitorizarea tratamentului / criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

Eficacitatea tratamentului se reflectă în ameliorarea simptomatologiei şi a gradului de funcţionare globală, pe baza evaluării periodice de specialitate, după etapa de inducţie şi ulterior la 3-6 luni.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Lipsă de eficacitate pe baza evaluării clinice, intoleranţă la tratament, efecte secundare şi/sau adverse necontrolabile sau intolerabile, interacţiuni medicamentoase incompatibile.

VIII. Prescriptori

Iniţiere şi continuare: Medici din specialitatea psihiatrie din unitaţile sanitare de specialitate prin care se deruleaza subprogramul P11.2 – Tulburare depresivă majoră.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 252, cod (N06BX13): DCI IDEBENONUM

I. Indicatii

Neuropatia Optica Ereditara Leber – pentru pacientii cu testul genetic confirmat pozitiv care prezinta semne si simptome de boala Leber.

II. Criterii de includere in tratament

Idebenonum este indicat atunci cand pacientul, la testarea genetica, prezinta o mutatie punctuala la nivelul ADN-ului mitocondrial. In 90% din cazuri sunt incriminate cel putin una dintre cele trei mutatii majore (11778G>A, 3460G>A, 14484T>C) care pot determina aparitia semnelor clinice de boala, iar in 10% din cazuri pot aparea alte mutatii minore, deasemeni la nivelul ADN-ului mitocondrial și nuclear. Pe langa faptul ca testul genetic trebuie sa fie pozitiv, pacientul trebuie sa prezinte minim unul din semnele sau simptomele caracteristice maladiei Leber (cu conditia ca debutul simptomatologiei sa fie sub 60 luni la momentul initierii terapiei):

a. Aparitia nedureroasa, in general subacuta/acuta a scaderii acuitatii vizuale la nivel central/centrocaecal;
b. Prezenta unui scotom central/centrocaecal, fie unilateral (25% dintre pacienti), fie bilateral, afectarea celuilalt ochi instalandu-se, in general, intr-un interval de 8-12 saptamani de la afectarea primului ochi:
c. Scaderea acuitatii vizuale sub logMAR 1.0 (ETDRS), in primele 12 luni de la debutul clinic (la 90% dintre pacienți);
d. Alterarea percepției culorilor (discromatopsie), in special pe axa rosu-verde;
e. Lipsa de răspuns la tratamentul cu glucocorticoizi după 15-30 zile de tratament;
f. Aparitia unui pseudoedem la nivelul discului optic si fragiliziarea celulelor ganglionare retiniene (RCG) si axonilor lor.

III. Criterii de excludere

a. Pacientii la care debutul simptomatologiei a avut loc in urma cu mai mult de 60 luni.
b. Pacientii care sufera de alte neuropatii sau afectiuni oculare degenerative care determina scaderea severa a acuitatii vizuale: nevrita optica, atrofia optica dominanta, neuropatie toxica sau nutritionala, glaucom.

IV. Metode de diagnostic

a. Anamneza amanuntita (mutatiile LHON sunt transmise exclusiv pe linie materna, fara contributie paterna; femeile au o sansa semnificativ mai mica de a dezvolta forma clinica a bolii Leber, respectiv de 10% dintre purtatoarele uneia dintre mutatiile genetice antementionate, in timp ce barbatii au o posibilitate de 5 ori mai mare de a dezvolta o forma clinica a bolii, in special in intervalul de varsta 15-35 ani; manifestarile clinice ale bolii Leber pot fi declansate de triggeri precum fumatul, expunerea la fum casnic sau industrial, avitaminoza B, tuberculostatice, stress fizic si emotional)
b. Testarea acuitatii vizuale - scaderea acuitatii vizuale sub logMAR 1.0 (ETDRS), in primele 12 luni de la debutul clinic (la 90% dintre pacienți).
c. Campul vizual – scotom central sau centrocecal;
d. Examenul fundului de ochi - in faza acuta pot aparea tortuozitati vasculare si inflamatia (fara extravazare) fibrelor nervoase retiniene; hiperemia discului optic; telangiectazii peripapilare;

inflamatia, urmata de atrofia fibrelor nervoase retiniene, cu evolutie caracteristica inferior-temporala spre inferior-nazala;

e. **Testul genetic (standardul de aur in diagnosticul maladiei Leber)** - testarea genetica pozitiva prin aparitia unei mutatii punctuale la nivelul ADN-ului mitocondrial (in 90% din cazuri sunt prezente mutatiile majore,11778G>A, 3460G>A, 14484T>C, iar in 10% din cazuri alte mutatii minore).

V. Tratament

a. Doze: Idebenona se administreaza oral, doza zilnica recomandata fiind de 900 mg idebenonum pe zi – 300mgX3/zi.

b. Monitorizarea tratamentului: se face la 3 luni in primele 6 luni de tratament,
Monitorizarea consta in examinarea acuitatii vizuale, a campului vizual si a perceptiei culorilor. Monitorizarea tratamentului este necesara pentru:
   - determinarea raspunsului la tratament prin monitorizarea debutului ameliorarii acuitatii vizuale;
   - evaluarea continuarii ameliorarii acuitatii vizuale (cresterea numarului de randuri pe care pacientul e capabil sa le citeasca intre doua evaluari succesive),
   - confirmarea stabilizarii bolii prin obtinerea acelorasi rezultate intre doua evaluari succesive.

   In situatia in care, dupa primele sase luni de tratament, se confirma raspunsul terapeutic, monitorizarea se continua o data la 6 luni.

c. Contraindicatii: hipersensibilitate la substanța activa sau la oricare dintre excipienții sai.

d. Reactii adverse: Idebenona are o buna tolebilitate, majoritatea efectelor secundare (tuse, nasofaringite, dureri de spate) fiind usoare sau moderate ca intensitate (care nu necesita, in general, intreruperea tratamentului). De asemenea, nu s-au semnalat cazuri de supradoza.

VI. Criterii de evaluare a eficacitatii terapeutice

In vederea evaluarii raspunsului la tratament se utilizeaza urmatoarele criterii:

- **recuperarea clinica relevanta (RCR)** care presupune imbunatatirea acuitatii vizuale cu cel putin 10 litere (2 randuri pe chart-ul de tip ETDRS) la pacientii care au AV logMAR 1.0 sau sub, dar inca pot distinge ultimul rand de caractere, sau 5 litere (primul rand pe chart-ul de tip ETDRS) la pacientii care se aflau in imposibilitatea de a distinge cel mai mare rand de caractere;
- **stabilizare clinica relevanta (SCR)** este un parametru important mai ales pentru cei care au fost diagnosticati precoce si care au inca o vedere reziduala buna (in momentul initierii tratamentulu) si consta in mentinerea vederii la acest nivel (acuitate vizuala sub logMAR 1.0).

VII. Criterii de continuare a tratamentului

Se administreaza Idebenona in doza zilnica de 900 mg/zi pana cand se observa un raspuns terapeutic, pentru o perioada de maxim 24 de luni. Se fac evaluari la fiecare 6 luni pentru a stabili momentul aparitiei raspunsului CRR (recuperare clinica relevanta).

a. Daca raspunsul nu apare la primele evaluari, se poate continua tratamentul pana la maxim 24 luni cand medicul de specialitate oftalmolog va face o noua evaluare clinica. Daca la evaluarea de 24 luni de tratament nu se observa nici un raspuns (in termeni de recuperare acuitate vizuala), terapia se opreste, pentru ca este foarte putin probabil ca pacientul sa mai raspunda.

b. Daca pacientul raspunde (apare raspuns favorabil in termeni de recuperare acuitate vizuala) mai devreme (la 6, 12 sau 18 luni) se continua tratamentul pana la faza de platou (aceleasi valori intre doua evaluari succesive). Pacientul trebuie sa continue tratamentul inca 1an dupa

faza de platou, pentru stabilizare, fara a depasi insa perioada totala de tratament de 36 de luni.

VIII. Criterii de intrerupere a tratamentului

a. Absenţa raspunsului clinic - daca nu exista nici un raspuns in termeni de recuperare a acuitatii vizuale la primele evaluari sau pana la maxim 24 luni de la initierea terapiei, pacientul poate fi declarat nonrespondent, iar tratamentul trebuie intrerupt.
b. Daca intre doua evaluari succesive nu se mai observa nici un beneficiu in termeni de recuperare a acuitatii vizuale (pacientul intra intr-o faza de platou a recuperarii acuitatii vizuale), tratamentul trebuie continuat inca 1 an si apoi oprit, dar fara a depasi insa perioada totala de tratament de 36 de luni.
c. Manifestarea unei hipersensibilitati la idebenona sau la oricare dintre excipienti.

IX. Prescriptori

Medici din specialitatea de oftalmologie.”

DCI ARIPIPRAZOLUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 230 cod (N007F): DCI ARIPIPRAZOLUM

I. Clasa de medicamente:

Antipsihotice de generaţia a 2-a

II. Forme farmaceutice:

Forme orale, formă parenterală cu eliberare imediată, formă parenterală cu eliberare prelungită

III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)

Forma orală

a. Principale

- Tratamentul episodic şi de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare afectivă bipolară (**320**) - episodul maniacal şi episodul mixt.

b. Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)

- **314** - Tulburări delirante persistente
- **315** - Tulburări psihotice acute şi tranzitorii
- **317** - Tulburarea schizo-afectivă
- **321** - Tulburarea depresivă majoră cu elemente psihotice (adjuvant)
- **326** - Tulburarea obsesiv-compulsivă (augmentare)
- **338** - Tulburarea de personalitate borderline (pe termen scurt şi după excluderea altor opţiuni terapeutice)
- **349** - Tulburări de spectru autist (în cazul iritabilităţii asociate TSA - hetero- şi autoagresivitate, crize de opoziţie, schimbări rapide de dispoziţie - la copii peste 6 ani şi adolescenţi)
- **354** - Tulburări ale ticurilor (pe termen scurt)

Forma parenterală cu eliberare imediată

- Stările de agitaţie psihomotorie din schizofrenie (**312**), tulburări psihotice acute şi tranzitorii (**315**), tulburare schizo-afectivă (**317**), episod maniacal din tulburarea bipolară (**319, 320**).

Forma parenterală cu eliberare prelungită

- Tratamentul de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare schizo-afectivă (**317**) şi tulburare afectivă bipolară (**320**).

IV. Tratament:

Dozare:

- Adulţi. Doza recomandată 10 - 20 mg/zi, maxim 30 mg/zi (forma orală), 300 - 400 mg/lună (forma parenterală cu eliberare prelungită).

  Iniţierea tratamentului cu forma parenterală cu eliberare prelungită se poate realiza în două moduri în funcţie de evoluţia clinică şi evaluarea interacţiunilor medicamentoase:

  a. O injecţie de 200 - 400mg şi continuarea tratamentului oral cu aripiprazol 10-20mg timp de 14 zile, apoi o injecţie de 300 - 400mg/lună în funcţie de evoluţia clinică

  b. Două injecţii de 200 - 400mg în locuri de injectare diferite împreună cu o doză orală unică de aripiprazol 20mg, apoi o injecţie de 300 - 400mg/lună în funcţie de evoluţia clinică

- Copii şi adolescenţi. Doza recomandată este de 10 mg/zi, cu titrare progresivă (forma orală).

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranţă, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

VI. Evaluare:

1 - 3 luni (forma orală), 3 - 6 luni (suspensia injectabilă cu eliberare prelungită)

VII. Prescriptori:

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică

Continuare:

- Pentru formele orale - medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.
- Pentru formele parenterale - medic din specialitatea psihiatrie.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 297 cod (N07XX06): DCI TETRABENAZINUM

Tetrabenazina este un medicament care acționează la nivelul sistemului nervos central, probabil printr-o depleție reversibilă a monoaminelor cerebrale.

I. INDICAȚIE TERAPEUTICĂ

Tratamentul simptomatic al mișcărilor involuntare în boala Huntington.

II. CRITERII DE INCLUDERE IN TRATAMENT

- Varsta >18 ani
- Pacient cu diagnostic confirmat de boala Huntington care prezinta mișcări involuntare (de tip coreic, atetozic, etc.) care interferă cu calitatea vieții acestuia

III. CRITERII DE EXCLUDERE/CONTRAINDICAȚII

- Pacienții alergici la tetrabenazină
- Pacienții tratați cu rezerpină
- Pacienții tratați cu inhibitori de monoaminooxidază (MAO)
- Pacienții cu afecțiuni hepatice
- Pacienții diagnosticați cu boală Parkinson
- Pacienții diagnosticați cu depresie
- Pacienții care prezintă ideație de auto-vătămare sau suicide
- Pacientele care alăptează
- Pacienții diagnosticați cu feocromocitom
- Pacienții diagnosticați cu o tumoră dependent de prolactină (de ex. cancer mamar, tumori hipofizare)

IV. TRATAMENT

Comprimatele se administrează cu un pahar cu apă. Tratamentul se începe cu jumătate de comprimat de 25 de mg o dată pe zi (12,5 mg tetrabenazină), frecvența administrării poate fi crescută la până la trei doze pe zi și doza poate fi escaladată treptat, cu câte o jumătate de comprimat la 3-4 zile, până la doza maximă admisă, de 8 comprimate (200 de mg) zilnic sau până la apariția efectelor adverse (sedare, parkinsonism, depresie). Dacă după 7 zile de administrare a dozei maxime admise sau tolerate nu apare nicio ameliorare a mișcărilor involuntare este puțin probabil ca această ameliorare să survină ulterior.

V. PRECAUȚII. ATENȚIONĂRI

Nu se recomandă a se prescrie Tettrabenazina în asociere cu următoarele medicamente: levo-dopa, rezerpină, inhibitori de MAO-B, anumite antidepresive, opioizi, beta-blocante, antihipertensive, hipnotice, neuroleptice.

Se recomandă abținerea de la consumul de alcool pe tot parcursul tratamentului cu tetrabenazină.

Antidepresivele care inhibă CYP2D6 (fluoxetină, paroxetină, terbinafină, moclobemidă, chinidină) pot crește concentrațiile plasmatice ale metabolitului activ al tetrabenazinei și dozele au nevoie de ajustare adesea.

Tetrabenazina nu trebuie administrată în timpul sarcinii și alăptării.

Este posibil ca tetrabenazina să inducă somnolență la anumiți pacienți și în acest fel să interfere cu capacitatea de a conduce vehicule și utilaje, există însă o variabilitate de răspuns individual importantă.

VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

Este necesară monitorizarea tensiunii arteriale (scăderea tensiunii arteriale este un efect advers care apare la până 10% dintre pacienți). Pacienții trebuie urmăriți pentru detectarea apariției efectelor adverse celor mai frecvente, și anume somnolența (mai ales la doze mari), depresia, parkinsonismul.

VII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMNTULUI

Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare în condiția:

- alergiei la tetrabenazină
- apariției unor reacții adverse semnificative, care interferă cu calitatea vieții pacienților (somnolență, depresie, parkinsonism, etc.).
- dacă după 7 zile de administrare a dozei maxime admise sau tolerate nu apare nicio ameliorare a mișcărilor involuntare

VIII. PRESCRIPTORI

Tratamentul cu tetrabenazină trebuie inițiat/recomandat/continuat de către un medic din specialitatea neurologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 273 cod (N07XX07): DCI FAMPRIDINE

I. Definiţia afecţiunii:

Scleroza multiplă (SM) reprezintă o patologie autoimună cronică inflamatorie a sistemului nervos central. În SM, sistemul imun atacă tecile de mielină, oligodendrocitele și axonii cauzând deficit neurologic, tulburări psihice și de cogniție. SM a fost clasificată conform evoluției clinice în: recurent-remisivă, secundar progresivă, primar progresivă și progresiv-recurenta.

Dificultatea la mers este frecventă la pacienții cu SM și are un impact major asupra calității vieții. Dizabilitatea la mers reprezintă o povară economică și socială, conducând la pierderea productivității și a independenței.

II. Stadializarea afecţiunii:

Scala extinsă de măsurare a gradului de dizabilitate (EDSS – Expanded Disability Status Scale) va fi folosită ca și instrument de evaluare. EDSS variază de la 0 la 10 în unități incrementale de 0,5 care reprezintă în mod secvențial niveluri mai ridicate de dizabilitate, în care 0 se referă la examinarea neurologică normală și 10 se referă la decesul cauzat de scleroză multiplă.

Tratamentul poate fi administrat pacienților diagnosticați cu slceroză multiplă care prezintă invaliditate la mers evaluată prin scala EDSS 4-7, la pacienții adulți cu scleroză multiplă.

III. Criterii de includere

- Vârsta: peste 18 ani
- Diagnostic de scleroză multiplă recurent-remisivă, secundar progresivă, primar progresivă și progresiv-recidivantă conform criteriilor McDonald 2017 revizuite, în urmă cu cel puțin 3 luni
- Scor EDSS intre 4.0 – 7.0 (inclusiv)
- Prezența dificultatilor la mers

IV. Contraindicații:

- Hipersensibilitate cunoscută la fampiridină, substanțe care conțin piridină, sau orice alt ingredient aflat în compoziția tabletei de Fampiridină
- Pacienți cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (Clearance al creatininei <80 mL/min/1.73m^2)
- Utilizarea concomitenta cu medicamente care acționează ca inhibitori ai transportului cationilor organici 2 (OCT2) de exemplu: amprenavir, ciclosporina, cimetidină, dexametazonă, esomperazol, estradiol, famotidină, pirimetamină, prbenecid, procainamidă, rabeprazol, ranitidină, ritonavir, testosteron, tipranavir, trimetoprim.
- Pacienții care prezintă crize convulsive în antecedente sau în prezent.

V. Modalitate de administrare (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

- **Doza**: 10 mg de două ori pe zi, administrat la interval de 12 ore (un comprimat dimineața și unul seara)
- Nu este necesară administrarea cu frecvență mai mare sau la dozele mai mari decât cele recomandate
- Comprimatele nu trebuie luate împreună cu alimente, se administrează pe cale orală.
- Studiile clinice au identificat apariția beneficiilor clinice în decurs de 2 până la 4 săptămâni
- În cazul evidențierii beneficiului clinic, tratamentul se poate continua până la o durată de minim 6 luni.
- **Durata medie a tratamentului**: Până la declinul abilităţii la mers.

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

Se recomandă utilizarea unei evaluări a capacității de mers, de exemplu Testul mersului pe jos cronometrat, pe o distanță de aproximativ 7 m (T25FW – Timed 25 Foot Walk) sau scala mersului pe jos în 12 itemi pentru scleroza multiplă (MSWS12 – Twelve Item Multiple Sclerosis Walking Scale) pentru evaluarea progreselor în decurs de două până la patru săptămâni.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacţii adverse severe
- Comorbidităţi – Insuficiență renală severă (Clearance al creatininei <50 mL/min/1.73m^2);
- Pacienți care dezvoltă crize convulsive pe perioada tratamentului (tratamentul cu fampiridină crește riscul de apariție a crizelor convulsive, trebuind administrat cu precauție în prezența factorilor de risc care ar putea scădea pragul de apariție)
- Non-responder: La pacienții care prezintă un declin al abilității la mers, cu absența îmbunătățirii scorului T25FW sau MSWS-12 cu cel puțin 20% față de săptămâna 0 la două săptămâni de la inițierea tratamentului se vor căuta alte cauze etiologice, respectiv se va sista tratamentul timp de două săptămâni, cu reevaluare ulterioară a simptomatologiei.

VII. Reluare tratament (condiţii)

- După perioada de wash-out de două săptămâni la pacienții non-responder se face reevaluarea stării de dizabilitate a pacientului prin scorul T25FW și MSWS12. La constatarea îmbunătățirii dizabilității cu cel puțin 20% față de săptămâna 0, se consideră că pacientul prezintă beneficiu clinic și va continua tratamentul pentru cel puțin 6 luni.
- Tratamentul trebuie întrerupt dacă nu se mai constată niciun beneficiu clinic după evaluarea ulterioară perioadei de wash-out.

VIII. Prescriptori

Medici din specialitatea Neurologie cu experiență în tratamentul sclerozei multiple.

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 314 cod (N07XX11): DCI PITOLISANTUM

Protocol terapeutic Pitolisant (Wakix), tablete pentru uz oral

I.Indicație terapeutica (face obiectul unui contract cost-volum)
La adulti, pentru tratamentul narcolepsiei cu sau fara cataplexie

II Criterii de includere in tratament
Pitolisant acționează ca antagonist al receptorilor histaminici H3 și este indicat în tratamentul somnolenței diurne excesive la pacienții adulți diagnosticați cu narcolepsie cu sau fără cataplexie

III. Tratament. Doze si mod de administrare
Medicamentul se administrează o singura data pe zi, dimineață la trezire
Tratamentul trebuie administrat în cea mai mică doză eficace, în funcție de răspunsul individual și de tolerabilitatea pacientului, conform unei scheme de creștere/descrestere a dozei, fără a depăși doza de 36 mg/zi:

- Saptamana 1: se va inița tratamentul cu doza de 9 mg o data pe zi
- Saptamana 2: se poate creste doza la 18 mg o data pe zi sau reduce la 4,5 mg/zi
- Saptamana 3: se poate creste la doza maxima recomandata de 36 mg o data pe zi

Doza poate fi redusă (până la 4,5 mg pe zi) sau crescută (până la 36 mg pe zi) în orice moment înfuncție de evaluarea de către medic și răspunsul pacientului.
Particularitati de dozare:

Insuficienta hepatica moderată: doza inițială va fi 9 mg o data /zi și se va titra pana la maxim 18 mg o data pe zi după 14 zile.
Insufucienta renala moderată și severa: doza inițială de 9 mg o data /zi se va titra pana la 18 mg o data pe zi după 7 zile. În stadiul avansat al insuficientei renale nu este indicată administrarea Pitolisant.
Metabolizare deficitara pe calea CYP2D6: doza maxima recomandata este de 18 mg o data pe zi.

IV.Contraindicatii
Insuficienta hepatica și renală severa

V. Atentionari si precautii speciale pentru utilizare
Precautii: creșterea intervalului QT, va fi evitata asocierea cu medicamente care la rândul lor cresc intervalul QT, precum și la pacienții aflați la risc pentru creșterea intervalului QT.
Intervalul QT va fi monitorizat atunci când medicamentul este administrat la pacientii cu insuficienta hepatica și renala.

<u>Interactiuni medicamentoase:</u>
Inhibitori puternici ai CYP2D6: paroxetine, bupropion, fluoxetina. Aceste medicamente cresc expunerea la pitolisant. Se poate decide înjumătățirea dozei zilnice.

Inductori puternici CYP2D6: rifampicina, carbamazepina, fenitoin. Aceste medicamente scad expunerea la pitolisant. Se poate lua decizia dublării dozei de pitolisant.

Antagonistii receptorilor H1 cu acțiune centrală vor fi evitați în combinație cu pitolisant. Din aceasta categorie fac parte: feniramina, clomipramina, imipramina, prometazina, mirtazapina
Alte interacțiuni au mai fost înregistrate cu : contraceptivele orale, midazolam și ciclosporina cărora le reduce eficacitatea în tratamentul combinat.

Sarcina și alăptarea
Nu sunt suficiente date în registrele de sarcina privind uzul uman de Pitolisan la femeile gravide sau pe timpul alăptării. Cazurile înregistrate deja în registrele de sarcina nu au arătat un risc major asociat cu acest tratament privind malformații fetale, avort spontan sau complicații ale sarcinii. In studiile animale la șoarece și iepure administrarea medicamentului a produs teratogeneza și întârziere în dezvoltare.

Utilizarea pitolisant la populația vârstnică
Nu s-au observat diferențe majore privind tolerabilitate și eficacitatea medicamentului pitolisant dar se poate menționa o sensibilitate mai mare la reacții adverse a pacienților cu funcție hepato-renala liminară.

VI. Reactii adverse
Reactii adverse: cele mai comune care depășesc de 2 ori incidenta reacțiilor adverse din grupul tratat cu placebo în studiile clinice sunt insomnie, greață și anxietate. Pe langa acestea în studiile clinice au mai fost raportate cefalee, Infecții de cai aeriene superioare, dureri musculo-scheletice, tahicardie, halucinații (vizuale și hipnagogice), scăderea apetitului, cataplexie, xerostomie, reacții cutanate (prurit, rash, eczema).

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului
Tratamentul va fi intrerupt doar cu acordul medicului care l-a initiat. Printre criteriile de intrerupere se numara lipsa eficacitatii tratamentului sau aparitia unor efecte adverse ce nu pot fi tolerate de pacient.

VIII. Prescriptori
Tratamentul va fi initiat de catre un medic neurolog cu experienta in tratamentul tulburarilor de somn. Deoarece datele privind eficacitatea pe termen lung sunt limitate, eficacitatea continua a tratamentului trebuie evaluata in mod regulat de catre medic.”

DCI PATISIRANUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 253, cod (N07XX12): DCI PATISIRANUM

BOALA: Amiloidoza mediată de transtiretină (amiloidoza hATTR)

- Aceasta este o boală multisistemică rară care apare la adulți, din cauze ereditare, autosomal dominant, progresivă, care pune viața în pericol, cauzată de mutații ale codificării genei transtiretina.
- Patogeneza amiloidozei mediată de transtiretină constă în mutații autosomal dominante în gena care codifică transtiretina (TTR), o proteină formată din 127 aminoacizi, produsă preponderent de hepatocite, cu o fracție minimă produsă de plexul coroid și retina. Transtiretina este o proteină plasmatică tetramerică, transportoare pentru tiroxină și vitamina A.
- Amiloidoza hATTR este o boală progresivă și cu evoluție fatală, cu o multitudine de simptome, care se poate manifesta prin neuropatie periferică (senzorială și motorie), neuropatie autonomă și / sau cardiomiopatie. Polineuropatia datorată amiloidozei TTR este o neuropatie degenerativă, axonală, progresivă. Vârsta de debut a simptomatologiei variază între a doua și a noua decadă a vieții.
- Speranța de viață este de obicei între 3 și 15 ani de la debutul simptomelor, în funcție de mutația TTR și tabloul clinic. Pacienții cu afectare cardiacă au, de obicei, o speranță de viață mai scurtă, în timp ce prognosticul este variabil în cazul pacienților cu polineuropatie.

I. Indicația:

- PATISIRANUM este indicat pentru **tratamentul amiloidozei ereditare mediată de transtiretină (amiloidoză hATTR) la pacienții adulți cu polineuropatie de stadiu 1 sau stadiu 2.**
- PATISIRANUM este un **acid ribonucleic interferent mic cu catenă dublă (siRNA)**, care țintește în mod specific o secvență conservată genetic din regiunea 3' fără translații a tuturor ARNm ai TTR cu mutații și de tip sălbatic.
- PATISIRANUM este furnizat sub formă de **nanoparticule lipidice**, pentru a furniza siRNA în hepatocite, sursa primară a proteinei TTR din circulație.
- Printr-un proces natural, numit **interferența ARN** (ARNi), PATISIRANUM provoacă **degradarea catalitică a ARNm al TTR la nivelul ficatului, ducând la o scădere a valorilor serice ale proteinei TTR.**

II. Criterii de includere pentru indicație

- **Initierea tratamentului cu PATISIRANUM se va face dupa stabilirea cu certitudine a diagnosticului in centre cu expertiza in managementul amiloidozei hATTR (neurologie sau/si hematologie), prin examen clinic si de laborator (examenul neuroelectrofiziologic efectuat de catre un medic neurolog care are competenta oficiala in acest domeniu de explorari, este obligatoriu)**
- Reducând concentrațiile serice de proteină TTR, tratamentul cu PATISIRANUM determină o scădere a valorilor serice de vitamina A (retinol). Valorile serice de vitamina A sub limita inferioară a normalului trebuie corectate și **orice semne sau simptome oculare datorate deficienței de vitamina A trebuie evaluate înainte de inițierea tratamentului cu PATISIRANUM.**

- În timpul primelor 60 de zile de sarcină, atât valorile prea mari sau prea mici de vitamina A pot fi asociate cu un risc crescut de malformații fetale. Prin urmare, **trebuie exclusă sarcina înainte de a inița PATISIRANUM, iar femeile aflate la vârsta fertilă să utilizeze metode contraceptive eficace.**

III. Tratament - Doze, condițiile de scădere a dozelor:

Doza recomandată de PATISIRANUM este de **300 micrograme per kg greutate corporală, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase (i.v.) o dată la 3 săptămâni**.

Doza se calculează în funcție de greutatea corporală efectivă. Pentru pacienții cu greutatea ≥ 100 kg, doza maximă recomandată este de 30 mg.

Se recomandă suplimentarea vitaminei A cu aproximativ 2500 UI vitamina A pe zi la pacienții tratați cu PATISIRANUM.

Premedicație necesară:

Tuturor pacienților trebuie să li se administreze premedicație înainte de administrarea PATISIRANUM pentru a se reduce riscul de reacții asociate perfuziei (RAP). Trebuie administrat fiecare dintre următoarele medicamente în ziua de administrare a perfuziei cu PATISIRANUM, cu cel puțin 60 minute înainte de inițierea perfuziei:

- Corticosteroid intravenos (dexametazonă 10 mg sau echivalent)
- Paracetamol oral (500 mg)
- Blocant intravenos al H1 (difenhidramină 50 mg sau echivalent)
- Blocant intravenos al H2 (ranitidină 50 mg sau echivalent)

Pentru premedicațiile care nu sunt disponibile sau nu sunt tolerate pe cale intravenoasă, pot fi administrate pe cale orală medicamente echivalente.

Dacă este indicat din punct de vedere clinic, doza de corticosteroid poate fi redusă în trepte de cel mult 2,5 mg, până la o doză minimă de 5 mg de dexametazonă (i.v.) sau echivalent. Înainte de fiecare reducere a dozei de premedicație cu corticosteroid, pacientului trebuie să i se administreze cel puțin 3 perfuzii i.v. consecutive cu PATISIRANUM și să nu fie prezente RAP.

Dacă este necesar, pot fi administrate doze suplimentare sau mai crescute dintr-una sau mai multe premedicații pentru a reduce riscul de RAP

Doză omisă

În cazul în care se omite o doză, PATISIRANUM trebuie administrat imediat ce este posibil. Dacă PATISIRANUM este administrat în interval de 3 zile de la doza omisă, administrarea dozelor trebuie continuată conform schemei inițiale de tratament a pacientului. Dacă PATISIRANUM este administrat după mai mult de 3 zile de la doza omisă, administrarea dozelor trebuie continuată o dată la 3 săptămâni ulterior

Mod de administrare

PATISIRANUM este destinat administrării intravenoase. PATISIRANUM trebuie diluat înainte de administrarea perfuziei intravenoase

Trebuie utilizată o linie dedicată, cu un **set de perfuzie care include un filtru de perfuzie încorporat din polietersulfonă (PES) de 1,2 microni.**

Seturile și liniile de perfuzie trebuie **să nu conțină di(2-etilhexil)ftalat (DEHP).**

Soluția diluată de **PATISIRANUM trebuie perfuzată intravenos în decurs de aproximativ 80 minute, la o viteză inițială a perfuziei de aproximativ 1 ml/minut în primele 15 minute, urmată de o creștere la aproximativ 3 ml/min pentru partea rămasă din perfuzie**. Durata perfuziei poate fi prelungită în cazul unei RAP.

PATISIRANUM trebuie administrat numai printr-o linie venoasă de acces cu debit neobstrucționat. Trebuie monitorizat locul perfuziei din punct de vedere al apariției posibile a infiltrației în timpul administrării. Extravazarea suspectată trebuie abordată conform practicii standard pentru substanțe nevezicante.

Pacientul trebuie ținut sub observație în timpul perfuziei și, dacă este indicat din punct de vedere clinic, trebuie ținut sub observație și ulterior administrării perfuziei.

După încheierea perfuziei, în setul de administrare intravenoasă trebuie introdusă soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a se asigura faptul că s-a administrat întreaga cantitate de medicament.

Poate fi luată în considerare administrarea la domiciliu a perfuziei de PATISIRANUM pentru pacienții care au tolerat bine cel puțin 3 perfuzii la clinică. Decizia ca pacientului să i se administreze perfuzii la domiciliu trebuie luată în urma evaluării și recomandării de către medicul curant. Perfuziile la domiciliu trebuie efectuate de un profesionist din domeniul sănătății.

Durata tratamentului:

- Tratamentul continuă la pacientii cu indicatia terapeutică până la toxicitate semnificativă sau retragerea consimţământului. In studiile clinice care au dus la inregistrarea produsului s-a observat dupa 9 luni de tratament cu PATISIRANUM oprirea sau inversarea progresiei bolii , semnificative statistic. Aceste rezultate au fost confirmate si dupa 18 luni de tratament.
- Concentrația serică media a TTR a fost redusă cu aproximativ 80% în interval de 10 până la 14 zile după administrarea unei doze unice de PATISIRANUM 300 micrograme/kg.; după doze repetate administrate o dată la 3 săptămâni, reducerile medii ale concentrațiilor serice de TTR după 9 și 18 luni de tratament au fost de 83% și respectiv 84%.
- Reducerea concentrațiilor serice de TTR s-a menținut în cazul administrării continue.

IV. Criterii de excludere din tratament:

- Hipersensibilitate severă (de exemplu, anafilaxie) la substanța activă sau la oricare dintre excipienții
- Siguranța și eficacitatea PATISIRANUM la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

V. Criterii de întrerupere a tratamentului (temporar/definitiv la latitudinea medicului curant):

- Dacă o femeie are intenția de a rămâne gravidă, administrarea PATISIRANUM și suplimentarea vitaminei A trebuie întrerupte, iar valorile serice de vitamina A trebuie monitorizate și să fi revenit la normal înainte să se încerce concepția.
- În eventualitatea unei sarcini neplanificate, PATISIRANUM trebuie întrerupt. Suplimentarea vitaminei A trebuie întreruptă în primul trimestru, cu excepția situației în care femeia gravidă prezintă semne de deficiență de vitamina A. Dacă sunt prezente astfel de semne, suplimentarea vitaminei A nu trebuie să depășească 2500 UI pe zi. Ulterior, suplimentarea vitaminei A de 2500 UI pe zi trebuie să fie reluată în al doilea și al treilea trimestru dacă valorile serice ale vitaminei A nu au revenit la normal, din cauza riscului crescut de deficiență de vitamina A în trimestrul al treilea.

- La pacienții tratați cu PATISIRANUM s-au observat RAP. La pacienții care au manifestat RAP, prima RAP a apărut la majoritatea la primele 2 perfuzii. În cadrul studiilor clinice, simptomele cele mai frecvente (raportate la ≥ 2% dintre pacienți) ale RAP au fost înroșirea tegumentelor, dorsalgia, greața, durerea abdominală, dispneea și cefaleea. Pentru a se reduce riscul de RAP, pacienților trebuie să li se administreze premedicația în ziua de administrare a perfuziei de PATISIRANUM, cu cel puțin 60 minute înainte de inițierea perfuziei.
- **În cazul apariției unei RAP, trebuie luată în considerare încetinirea sau întreruperea perfuziei și instituirea tratamentului medical** (de exemplu, tratament cu corticosteroizi sau alt tratament simptomatic), după cum este indicat din punct de vedere clinic. În cazul întreruperii perfuziei, poate fi luată în considerare reluarea acesteia cu o viteză mai redusă a perfuziei după remiterea simptomelor.
- Administrarea perfuziei de PATISIRANUM **trebuie oprită în cazul unei RAP grave sau cu risc letal.**
- **Unii pacienți care manifestă RAP pot avea beneficii în urma unei viteze mai scăzute a perfuziei sau a unor doze suplimentare sau mai crescute dintr-una sau mai multe premedicații, la perfuziile ulterioare, pentru a reduce riscul de RAP.**
- Reacțiile adverse care au apărut cel mai frecvent la pacienții tratați cu PATISIRANUM au fost edemul periferic (29,7%) și reacțiile asociate perfuziei (18,9%). Singura reacție adversă care a dus la întreruperea administrării de PATISIRANUM a fost o reacție asociată perfuziei (0,7%).

Aparate, sisteme și organe	**Reacție adversă**	**Frecvența**
Infecții și infestări	Bronșită	Frecvente
	Sinuzită	Frecvente
	Rinită	Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacție asociată perfuziei	Foarte frecvente
Tulburări acustice și vestibulare	Vertij	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Dispepsie	Frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Eritem	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	Frecvente
	Spasme musculare	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edem periferic	Foarte frecvente
	Extravazare	Mai puțin frecvent

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

- Cel putin la 6 luni, medicul din teritoriu va trimite pacientul la control periodic pentru monitorizare clinica (si, dupa caz si de de laborator), in clinica universitara unde s-a initiat acest tip de tratament.
- In functie de rezultatele la controlul periodic, dupa cel putin 6 luni de tratament, in cazul amiloidozei ereditare mediată de transtiretină la pacienții adulți cu polineuropatie de stadiu 1, un

pacient poate trece de la tafamidis la patisiranum si viceversa de la patisiranum la tafamidis, numai pentru stadiul 1 de polineuropatie; tafamidis nu este indicat in cazul amiloidozei ereditare mediată de transtiretină la pacienții adulți cu polineuropatie de stadiu 2.

VII Prescriptori

- Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în abordarea terapeutică a amiloidozei, intr-o clinica universitara de Neurologie si/sau Hematologie, de catre un medic neurolog sau hematolog.
- Tratamentul poate fi continuat si de către un medic primar/specialist neurolog sau hematolog dintr-o unitate sanitara prin care se deruleaza programul, din zona teritorială în care locuieşte bolnavul.

DCI: CITALOPRAMUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 231, cod (N008F): DCI CITALOPRAMUM

I. Clasa de medicamente:

Antidepresive SSRI

II. Forme farmaceutice:

Cu administrare orală

III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)

a. Principale
- Tratamentul episodic şi de întreţinere din tulburarea depresivă majoră (**321**) şi tulburarea de panică (**325**).

b. Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)
- **320** - Episodul depresiv din tulburarea afectivă bipolară (adjuvant, cu precauţie)
- **322** - Tulburarea depresivă persistentă
- **325** - Tulburarea de anxietate socială
- **325** - Tulburarea de anxietate generalizată
- **326** - Tulburarea obsesiv-compulsivă

IV. Tratament:

Dozare:

- Doza zilnică recomandată 20 - 40 mg/zi, maxim 60 mg/zi.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranţă, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

VI. Evaluare:

1 - 3 luni

VII. Prescriptori:

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

DCI: ESCITALOPRAMUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 232, cod (N009F): DCI ESCITALOPRAMUM

I. Clasa de medicamente:

Antidepresive SSRI

II. Forme farmaceutice:

Cu administrare orală

III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)

a. Principale
- Tratamentul episodic şi de întreţinere din tulburarea depresivă majoră (**321**), tulburări de panică (**325**), tulburarea de anxietate socială (**325**), tulburarea de anxietate generalizată (**325**), tulburarea obsesiv-compulsivă (**326**).

b. Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)
- **320** - Episodul depresiv din tulburarea afectivă bipolară (adjuvant, cu precauţie)
- **322** - Tulburarea depresivă persistentă asociată unor comorbidităţi somatice
- **327** - Tulburarea post-traumatică de stres

IV. Tratament:

Dozare:

- Doza zilnică recomandată 10 mg/zi, maxim 20 mg/zi.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranţă, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

VI. Evaluare:

1 - 3 luni

VII. Prescriptori:

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

DCI: TRAZODONUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 233, cod (N010F): DCI TRAZODONUM

I. Clasa de medicamente:

Antidepresive

II. Forme farmaceutice:

Administrare orală cu eliberare prelungită

III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)

a. Principale
- Tratamentul episodic şi de întreţinere din tulburarea depresivă majoră (**321**), controlul agitaţiei la vârstnici cu demenţă (**368, 299**) şi insomnia asociată tulburărilor psihiatrice majore.

b. Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)
- **325** - Tulburări fobic-anxioase

IV. Tratament:

Dozare:

- Doza zilnică recomandată 50 - 150 mg/zi, maxim 450 mg/zi.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranţă, tensiune arterială, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

VI. Evaluare:

1 - 3 luni

VII. Prescriptori:

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

Medicul de familie poate iniţia tratamentul în cazul episodului depresiv uşor, tulburărilor de anxietate uşoare sau insomniilor non-organice, cu evaluarea raportului risc-beneficiu. După prima lună de tratament, dacă starea pacientului nu s-a ameliorat, medicul de familie are obligaţia de a solicita consult de specialitate pentru reevaluare clinică şi terapeutică. Dacă starea pacientului s-a ameliorat, medicul de familie poate continua prescrierea pentru maxim 2 luni (în total 3 luni).

DCI: TIANEPTINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 234, cod (N011F): DCI TIANEPTINUM

I. Clasa de medicamente:

Alte antidepresive

II. Forme farmaceutice:

Cu administrare orală

III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)

a. Principale
- Tratamentul episodic şi de întreţinere din tulburarea depresivă majoră (**321**).

b. Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)
- **322** - Tulburare depresivă persistentă
- **327** - Tulburare post-traumatică de stres (linia a treia)

IV. Tratament:

Dozare:

- Doza zilnică recomandată 12,5 - 37,5 mg/zi, maxim 50 mg/zi.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranţă, tensiune arterială, ECG, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

VI. Evaluare:

1 - 3 luni

VII. Prescriptori:

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

DCI: LAMOTRIGINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 235, cod (N012F): DCI LAMOTRIGINUM

I. Clasa de medicamente:

Antiepileptice/Timostabilizatoare

II. Forme farmaceutice:

Cu administrare orală

III. Indicaţii

Neurologice

a. Principale
- Epilepsia copilului, adultului
- Pacienţi peste 18 ani
- Tratament în monoterapie, monoterapie de înlocuire sau tratament de asociere în crizele cu debut focal cu/fără evoluţie bilateral tonico-clonică, în crizele generalizate de la debut, incluzând crizele tonico-clonice. Poate fi recomandat atât în epilepsia nou diagnosticată, cât şi în epilepsia rezistentă la medicaţie în combinaţii terapeutice. De asemenea. poate fi indicat în sindromul Lennox Gastaut în combinaţii terapeutice.

b. Secundare
- Poate fi indicat în monoterapie în crizele generalizate non-motorii (absenţe), unde este a treia alegere după etosuximid şi valproat.
- Se recomandă prudenţă în crizele mioclonice care pot fi agravate.

Psihiatrice (conform codurilor ICD-10)

a. Principale
- Tratamentul de prevenire a episoadelor depresive din tulburarea afectivă bipolară (**320**).

b. Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)
- **312** - Schizofrenie (adjuvant, la anumite grupe de pacienţi)
- **320** - Tratamentul episodului depresiv din tulburarea afectivă bipolară (monoterapie şi adjuvant)

IV. Tratament:

Dozare:

Pentru indicaţiile neurologice:

- Doza zilnică recomandată 200 - 400 mg/zi, în două administrări sau în administrare unică pe zi (în monoterapie); Doza maximă în monoterapie poate fi crescută până la niveluri de 600 mg/zi în cazuri selecţionate, bazat pe dozarea nivelului plasmatic de medicaţie. 100 mg/zi, maxim 200 mg/zi (în asociere cu valproat); 300 - 500 mg/zi (în asociere cu antiepileptice inductoare enzimatic). Iniţierea începe cu doze de 25 mg/zi, cu titrare lentă până la doza eficace.

Pentru indicaţiile psihiatrice:

- Doza zilnică recomandată 100 - 200 mg/zi, maxim 400 mg/zi (în monoterapie); 100 mg/zi, maxim 200 mg/zi (în asociere cu valproat); 400 mg/zi (în asociere cu antiepileptice inductoare enzimatic). Iniţierea începe cu doze de 25 mg/zi, cu titrare lentă până la doza eficace.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranţă, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

VI. Evaluare:

1 - 3 luni

VII. Prescriptori:

Iniţiere: medic din specialitatea neurologie, neurologie pediatrică, psihiatrie.

Continuare: medic din specialitatea neurologie, neurologie pediatrică, psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul de specialitate.

DCI: VENLAFAXINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 236, cod (N013F): DCI VENLAFAXINUM

I. Clasa de medicamente:

Antidepresive SNRI

II. Forme farmaceutice:

Orale cu eliberare imediată şi prelungită

III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)

a. Principale
- Tratamentul episodic şi de întreţinere din tulburarea depresivă majoră (**321**), tulburarea de anxietate generalizată (**325**), tulburarea de anxietate socială (**325**) şi tulburarea de panică (**325**).

b. Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)
- **322** - Tulburare depresivă persistentă
- **326** - Tulburare obsesiv-compulsivă
- **327** - Tulburare post-traumatică de stres

IV. Tratament:

Dozare:

- Doza zilnică recomandată 75 - 225 mg/zi, maxim 375 mg/zi (pentru tulburări depresive), respectiv 225 mg/zi (pentru tulburări de anxietate).

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranţă, tensiune arterială, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

VI. Evaluare:

1 - 3 luni

VII. Prescriptori:

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

DCI:DULOXETINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 237, cod (N014F): DCI DULOXETINUM

I. Clasa de medicamente:

Antidepresive SNRI

II. Forme farmaceutice:

Orale

III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)

a. Principale
- Tratamentul episodic şi de întreţinere din tulburarea depresivă majoră (**321**), tulburarea de anxietate generalizată (**325**), tratamentul durerii din neuropatia diabetică.

b. Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)
- **322** - Tulburarea depresivă persistentă asociată unor comorbidităţi somatice
- **325** - Tulburarea de anxietate socială, tulburarea de panică (linia a treia)
- **326** - Tulburarea obsesiv-compulsivă (linia a treia)
- **327** - Tulburarea post-traumatică de stres
- **329** - Tulburarea de somatizare

IV. Tratament:

Dozare:

- Doza zilnică recomandată 30 - 60 mg/zi, maxim 120 mg/zi.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranţă, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

VI. Evaluare:

1 - 3 luni

VII. Prescriptori:

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie, respectiv neurologie şi/sau diabet zaharat, nutriţie şi boli metabolice şi/sau cu competenţă/atestat în diabet (pentru durerea din neuropatia diabetică).

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie, respectiv neurologie şi/sau diabet zaharat, nutriţie şi boli metabolice şi/sau cu competenţă/atestat în diabet sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul de specialitate.

DCI: FLUPENTIXOLUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 238, cod (N015F): DCI FLUPENTIXOLUM

Forme farmaceutice: parenterale

I. Indicaţii:

Schizofrenie la pacienţii cu vârsta peste 18 ani

II. Doze:

20 mg la 10 - 14 zile

III. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

IV. Monitorizare:

Toleranţă, eficacitate, curbă ponderală, examen neurologic, glicemie

V. Evaluare:

1 - 2 luni

VI. Prescriptori:

Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie.

DCI:CLOZAPINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 239, cod (N016F): DCI CLOZAPINUM

I. Clasa de medicamente:

Antipsihotice de generaţia a 2-a

II. Forme farmaceutice:

Cu administrare orală

III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)

a. Principale
- **312** - Schizofrenie (rezistentă la tratament, cu risc suicidar major sau cu agresivitate evidentă)
- **303** - Tulburări psihotice din boala Parkinson (dacă alte opţiuni terapeutice au eşuat)

b. Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)
- **320** - Tulburare afectivă bipolară refractară (adjuvant sau de a treia intenţie)

IV. Tratament:

Dozare:

- Doza recomandată 200 - 450 mg/zi, maxim 900 mg/zi. Titrare treptată de la 12,5 - 25 mg/zi. Creşterea şi scăderea dozelor se fac întotdeauna treptat şi cu prudenţă.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

- La iniţiere: examen clinic complet, greutate, BMI, circumferinţă abdominală, tensiune arterială, istoric personal sau familial de diabet, obezitate, dislipidemie sau boala cardio-vasculară. Se iniţiază de preferinţă în spital.
- La fiecare consultaţie: toleranţă, eficacitate, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

VI. Evaluare:

- Greutate, BMI, tensiune arterială: la 3 luni în primul an, apoi anual
- Hemograma completă: săptămânal până la 18 săptămâni, apoi bilunar până la 1 an, ulterior lunar; la o lună după întrerupere; dacă se începe augmentarea cu alt antipsihotic
- Uree, electroliţi, transaminaze: iniţial şi anual.
- Glicemie: iniţial, la 3 luni în primul an, apoi la 6 luni
- Profil lipidic: iniţial, la 3 luni în primul an, apoi anual
- ECG: iniţial, anual sau oricând în cazul unor simptome specifice (dispnee, dureri în piept, palpitaţii) sau dacă se încep alte medicamente care prelungesc intervalul QT.

VII. Prescriptori:

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie sau psihiatrie pediatrică; medic din specialitatea neurologie (pentru tulburările psihotice asociate bolii Parkinson)

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică; medic din specialitatea neurologie (pentru tulburările psihotice asociate bolii Parkinson).

DCI: SERTINDOL

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 240, cod (N017F): DCI SERTINDOLUM

Forme farmaceutice: orale

I. Indicaţii:

Schizofrenie la pacienţii cu vârsta peste 18 ani

II. Doze:

4 - 20 mg/zi

III. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

IV. Monitorizare:

Toleranţă, eficacitate, EKG, electroliţi, teste coagulare

V. Evaluare:

1 - 2 luni

VI. Prescriptori:

Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie.

DCI: ZIPRASIDONUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 241, cod (N018F): DCI ZIPRASIDONUM

Forme farmaceutice: orale şi parenterale

I. Indicaţii:

Schizofrenie, alte psihoze, episod maniacal, la pacienţii cu vârsta peste 18 ani

II. Doze:

40 - 160 mg/zi

III. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

IV. Monitorizare:

Toleranţă, eficacitate, EKG

V. Evaluare:

1 - 2 luni

VI. Prescriptori:

Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul în specialitatea psihiatrie.

DCI: ZUCLOPENTHIXOLUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 242, cod (N019F): DCI ZUCLOPENTHIXOLUM

A. Forme farmaceutice: orale şi parenterale cu eliberare imediată

I. Indicaţii:

Schizofrenie, alte psihoze la pacienţii cu vârsta peste 18 ani

II. Doze:

- **Forme orale**: 20 - 75 mg/zi (maximum 40 mg pentru o administrare)
- **Forme parenterale**: maximum 400 mg doză cumulate pe o lună de tratament iniţial al psihozelor acute.

III. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

IV. Monitorizare:

Toleranţă, eficacitate, curbă ponderală, examen neurologic, glicemie

V. Evaluare:

Lunar

VI. Prescriptori:

Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul în specialitatea psihiatrie.

B. Forme farmaceutice parenterale cu eliberare prelungită

I. Indicaţii:

Tratament de întreţinere la pacienţi adulţi cu schizofrenie şi alte psihoze

II. Doze:

200 - 400 mg la 2 - 4 săptămâni cu menţinerea formei cu administrare orală în prima săptămână după prima injectare.

III. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

IV. Monitorizare:

Toleranţă, eficacitate, curbă ponderală, examen neurologic, glicemie

V. Evaluare:

Lunar

VI. Prescriptori:

Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie.

DCI: ATOMOXETINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 222, cod (N0020F): DCI ATOMOXETINUM

I. Indicaţie şi definiţia afecţiunii

Atomoxetina este indicată în tratamentul tulburării cu deficit de atenţie/hiperactivitate (ADHD) la copiii cu vârsta peste 6 ani, adolescenţi şi adulţi, ca parte a unui tratament complex.

Tulburările cu deficit de atenţie şi/sau hiperactivitate sunt un grup distinct de tulburări psihice cu debutul cel mai frecvent în primii 5 ani de viaţă, frecvenţă mai mare la sexul masculin şi evoluţie îndelungată pe tot parcursul perioadei şcolare, uneori până la vârsta adultă. Se caracterizează, în principal, prin persistenţa unui comportament hiperactiv, impulsiv şi slab modulat, asociat cu deficit de captare şi menţinere a atenţiei în legătură cu activităţile obişnuite, simptome ce determină afectarea semnificativă a funcţionării globale.

II. Stadializarea afecţiunii

Debut înainte de vârsta de 5 ani.

Evoluţie stabilă pe parcursul copilăriei şi adolescenţei.

Prezenţă la vârsta adultă la 15 - 20% din pacienţii diagnosticaţi în copilărie cu această afecţiune.

III. Criterii de includere

1. Copii peste 6 ani şi adolescenţi: istoric, evaluare clinică şi întrunirea criteriilor ICD-10 de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenţie. Standardul de evaluare este prezenţa constantă a activităţii excesive în raport cu un context dat şi comparativ cu alţi copii de vârstă şi dezvoltare cognitivă similare. Variabilitatea comportamentală mare la copiii preşcolari impune precauţie în stabilirea diagnosticului la această categorie de pacienţi.

2. Adulţi până la 65 ani: istoric confirmat din copilărie şi adolescenţă (documente medicale, scale de evaluare sau rapoarte familiale) şi întrunirea criteriilor ICD-10 de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenţie. Standardul de evaluare este prezenţa simptomelor specifice până la vârsta adultă şi afectarea semnificativă a funcţionării globale în cel puţin două sfere ale vieţii. În absenţa sau insuficienţa informaţiilor anamnestice, diagnosticul de ADHD şi iniţierea tratamentului nu se pot baza doar pe existenţa unuia sau mai multor simptome specifice. În această situaţie, precum şi în cazul reapariţiei simptomelor specifice după un timp de absenţă, se impune atenţie deosebită la diagnosticul diferenţial, probabilitatea pentru altă tulburare psihiatrică actuală fiind mai mare (tulburări de comportament şi emoţionale cu debut frecvent în copilărie şi adolescenţă, tulburări ale dezvoltării psihologice, tulburări de personalitate, tulburări anxioase şi afective, tulburări organice, abuz de substanţe).

IV. Tratament

1. Dozare
   a. La copii şi adolescenţi cu greutate mai mică de 70 kg:
      - Doză de iniţiere: 0,5 mg/kgc/zi timp de 7 zile
      - Doză de întreţinere recomandată: 1 mg/kgc/zi
      - Doză maximă: 1,2 mg/kg/zi
   b. La adolescenţi cu greutate mai mare de 70 kg şi adulţi:
      - Doză de iniţiere: 40 mg/zi timp de 7 zile
      - Doză de întreţinere recomandată: 80 mg/zi
      - Doză maximă: 100 mg/zi
2. Durată
   a. La copii şi adolescenţi: 3 - 24 luni
   b. La adulţi: 6 - 12 luni

   În unele situaţii, durata tratamentului poate creşte în funcţie de persistenţa simptomatologiei şi gradul de afectare a funcţionării globale, pe baza evaluării raportului risc-beneficiu.

V. Evaluare iniţială

Examen cardiologic (antecedente personale şi familiale, tensiune arterială, puls, ECG).

VI. Monitorizare

a. La copii şi adolescenţi:
   Evaluare la fiecare 3 luni pe baza examenului psihiatric, a scalelor de evaluare, după caz, şi a informaţiilor primite de la părinţi şi supraveghetori, în cadrul unui program comprehensiv de stabilizare comportamentală individualizat pe caz.
   Se vor evalua riscul suicidar, dezvoltarea somatică şi psihică, statusul cardiac şi neurologic, greutatea şi eventualele interacţiuni medicamentoase.
b. La adulţi:
   Evaluare la fiecare 6 luni, pe baza examenului psihiatric şi a scalelor de evaluare, după caz.
   Se vor evalua statusul cardiac, greutatea şi eventualele interacţiuni medicamentoase.

VII. Criterii de excludere

- Intoleranţă (hipersensibilitate, reacţii adverse)
- Absenţa sau insuficienţa răspunsului terapeutic
- Lipsa complianţei terapeutice

VIII. Prescriptori

Medici din specialităţile psihiatrie/neuropsihiatrie pediatrică şi psihiatrie adulţi.
Medici de familie pe baza scrisorii medicale de la medicul specialist.

DCI: DONEPEZILUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 243, cod (N020G): DCI DONEPEZILUM

I. Stadializarea afecţiunii

a) Există trei stadii ale demenţei din boala Alzheimer (sindromul demenţial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli, şi nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică şi clinică) clasificate după scorurile obţinute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):
   - forme uşoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE </= 10.

b) În cazul demenţelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleaşi ca pentru demenţa din boala Alzheimer.

c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenţei de intensitate uşoară până la moderată sau severă din boala Parkinson şi boala difuză cu corpi Lewy, donepezilum este indicat ca terapie de linia 1 (dovezi de tip IA).

II. Criterii de includere (vârstă, sex, parametri clinico-paraclinici etc.)

- pacienţi cu diagnostic de boală Alzheimer în stadiul de demenţă, demenţă vasculară, demenţă mixtă, demenţă din boala difuză cu corpi Lewy, demenţă asociată bolii Parkinson
- pacienţi cu cel puţin una dintre următoarele modificări: - scor </= 26 la MMSE (Mini-Evaluarea Statusului Mental) - scor </= 5 la Testul Desenării Ceasului pe scala de 10 puncte a lui Sunderland - stadiul 3 pe Scala de Deteriorare Globală Reisberg

III. Tratament: Medicaţie specifică substratului lezional

Perioada de tratament: de la debut până în faza terminală. Doza se individualizează în funcţie de respondenţa terapeutică, Donepezilum - forme farmaceutice cu administrare orală în doze de 2,5 - 10 mg/zi

DCI	Doza iniţială	Doza ţintă
Donepezilum	2,5 - 5 mg/zi	10 mg o dată/zi (doză unică)

Creşterea dozelor se face la fiecare 4 - 6 săptămâni.

IV. Monitorizarea tratamentului - Parametrii care se evaluează

- Toleranţa
- MMSE

- Simptomatologie noncognitivă
- Evaluarea stării somatice

V. Criterii de excludere

- lipsa răspunsului terapeutic la preparat
- intoleranţă la preparat (hipersensibilitate, reacţii adverse)
- noncomplianţă terapeutică
- comorbiditatea somatică

Înlocuirea preparatului se va face cu: Galantaminum, Memantinum, Rivastigminum. Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensarizează pacientul în funcţie de particularităţile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă şi de medicaţia specifică acesteia individualizând tratamentul.

VI. Reluarea tratamentului

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

VII. Prescriptori:

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri iniţiază tratamentul, care poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

DCI METHYLFENIDATUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 223, cod (N0021F): DCI METHYLFENIDATUM

I. Definiţia afecţiunii

Tulburările hiperkinetice şi de deficit de atenţie sunt un grup distinct de tulburări psihice cu debutul cel mai frecvent în primii 5 ani de viaţă, frecvenţă mai mare la sexul masculin şi evoluţie îndelungată pe tot parcursul perioadei şcolare, uneori până la vârsta adultă. Se caracterizează, în principal, prin persistenţa unui comportament hiperactiv, impulsiv şi slab modulat, asociat cu deficit de captare şi menţinere a atenţiei în legătură cu activităţile obişnuite, simptome ce determină afectarea semnificativă a funcţionării globale.

II. Stadializarea afecţiunii

Debut înainte de vârsta de 5 ani.

Evoluţie stabilă pe parcursul copilăriei şi adolescenţei.

Prezenţă la vârsta adultă la 15 - 20% din pacienţii diagnosticaţi în copilărie cu această afecţiune.

III. Criterii de includere

1. Copii peste 6 ani şi adolescenţi: istoric, evaluare clinică şi întrunirea criteriilor ICD-10 de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenţie. Standardul de evaluare este prezenţa constantă a activităţii excesive în raport cu un context dat şi comparativ cu alţi copii de vârstă şi dezvoltare cognitivă similare. Variabilitatea comportamentală mare la copiii preşcolari impune precauţie în stabilirea diagnosticului la această categorie de pacienţi.

2. Adulţi: persistenţa simptomatologiei din copilărie şi existenţa beneficiului terapeutic clar în antecedente. Nu se recomandă iniţierea tratamentului cu methylfenidatum la adulţi sau vârstnici. Reapariţia simptomelor specifice după un timp de absenţă impune atenţie la diagnosticul diferenţial, probabilitatea pentru altă tulburare psihiatrică actuală fiind mai mare.

IV. Tratament

1. Dozare
   a. Metilfenidatum - forme farmaceutice cu eliberare prelungită. Iniţierea se face cu doza minimă de 18 mg. Evaluarea terapiei se face după o săptămână. Creşterea dozei se face cu 18 mg. Doza se individualizează în funcţie de respondenţa terapeutică.
   b. Metilfenidatum - forme farmaceutice cu eliberare modificată. Iniţierea se face cu doza minimă de 10 mg. Evaluarea terapiei se face după o săptămână. Creşterea dozei se face cu 10 mg. Doza se individualizează în funcţie de respondenţa terapeutică.
2. Durată

   Perioada de tratament este stabilită de medicul curant în funcţie de evoluţia simptomatologiei. De obicei este de 12 luni, după care se încearcă întreruperea tratamentului sau administrarea discontinuă, în funcţie de evoluţia clinică.

V. Evaluare iniţială

Examen cardiologic (antecedente personale şi familiale, tensiune arterială, puls, ECG).

VI. Monitorizare

Evaluare la fiecare 3 luni pe baza examenului psihiatric, a scalelor de evaluare, după caz, şi a informaţiilor primite de la părinţi şi supraveghetori, în cadrul unui program comprehensiv de

stabilizare comportamentală individualizat pe caz. Se vor evalua riscul suicidar, dezvoltarea somatică şi psihică, statusul cardiac şi neurologic, greutatea şi eventualele interacţiuni medicamentoase.

VII. Criterii de excludere

- Intoleranţă (hipersensibilitate, reacţii adverse)
- Absenţa sau insuficienţa răspunsului terapeutic
- Lipsa complianţei terapeutice

Înlocuirea preparatului se poate face cu atomoxetinum

VIII. Prescriptori

Medici din specialităţile psihiatrie/neuropsihiatrie pediatrică şi psihiatrie adulţi.
Medici de familie pe baza scrisorii medicale de la medicul specialist.

DCI: RIVASTIGMINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 244, cod (N021G): DCI RIVASTIGMINUM

I. Stadializarea afecţiunii Alzheimer:

a) Există trei stadii ale demenţei din boala Alzheimer (sindromul demenţial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli şi nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică şi clinică) clasificate după scorurile obţinute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):
   - forme uşoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE </= 10.
b) În cazul demenţelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleaşi ca pentru demenţa din boala Alzheimer.
c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenţei de intensitate uşoară până la moderată sau severă din boala Parkinson şi boala difuză cu corpi Lewy, rivastigminum este indicat ca terapie de linia 1 (dovezi de tip IA).

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

- Pacienţi adulţi şi vârstnici cu diagnostic de boala Alzheimer în stadiul de demenţă forma uşoară până la moderat severă, demenţă mixtă (boala Alzheimer, forma uşoară până la moderat severă, asociată cu boli cerebrovasculare sau cu boala difuză cu corpi Lewy).
- pacienţi adulţi şi vârstnici cu boala Parkinson asociată cu forme uşoare până la moderat/severe de demenţă. (terapie de linia 1, dovezi de tip IA)

III. Tratament (perioada de tratament, doze, condiţii de scădere a dozelor)

a) forme farmaceutice cu administrare orală

- Doza iniţială: 1,5 mg de 2 ori/zi, timp de 2 săptămâni. Dacă este bine tolerată se poate creşte la 3 mg de 2 ori pe zi. De asemenea, creşteri ulterioare ale dozei la 4,5 mg şi apoi la 6 mg de 2 ori pe zi trebuie să se bazeze pe o toleranţă bună a dozei curente şi pot fi luate în considerare după minim 2 săptămâni de tratament cu doza respectivă. Dacă apar reacţii adverse, acestea pot fi rezolvate prin neadministrarea uneia sau mai multor doze. Dacă reacţiile adverse persistă, doza zilnică trebuie redusă temporar la nivelul dozei anterioare bine tolerate sau tratamentul poate fi întrerupt.
- Doza de întreţinere eficace este 6 - 12 mg în 2 prize/zi.

b) forme farmaceutice cu administrare percutană - plasturi transdermici

- Prima dată trebuie aplicat plasturele care eliberează 4,6 mg în 24 de ore, iar dacă această doză mai mică este bine tolerată, după cel puţin patru săptămâni se măreşte doza la 9,5 mg/24 de ore. Doza de 9,5 mg/24 de ore trebuie utilizată atât timp cât pacientul prezintă beneficii terapeutice. După şase luni de tratament cu doza de 9,5 mg/24 de ore, medicul poate mări doza la 13,3 mg/24 de ore dacă starea de sănătate a pacientului se înrăutăţeşte. Se poate trece şi de la administrarea capsulelor la aplicarea plasturilor.
- Terapia se continuă atâta timp cât există evidenţele unui beneficiu terapeutic pentru pacient. Dacă după 3 luni de tratament cu doza de întreţinere nu apar atenuări ale simptomelor de demenţă, tratamentul se va întrerupe.

- Pentru forma uşoară/moderată de boală, inhibitorii de colinesterază reprezintă medicaţia de primă alegere.
- Pentru forma moderat severă de demenţă în boala Alzheimer, inhibitorii de colinesterază reprezintă a doua linie terapeutică în caz de intoleranţă sau lipsă de răspuns la memantina.
- Pentru formele moderat severe de demenţă, terapia combinată cu memantina şi inhibitori de colinesterază beneficiază de un grad de recomandare de nivel A.
- Inhibitorii de colinesteraze se utilizează ca terapie pe termen lung.
- În caz de apariţie a efectelor adverse sau de lipsă de răspuns la terapie se poate opta pentru înlocuirea preparatului cu altul din aceeaşi clasă.

IV. Monitorizarea tratamentului

În general pacientul va fi reexaminat periodic în acord cu decizia medicului curant, cu posibilitatea de a reveni la evaluare în cazul iniţierii de noi terapii sau dacă apar modificări ale stării clinice.

V. Criterii de excludere

- nonrespodenţă la preparat
- intoleranţă la preparat (hipersensibilitate, reacţii adverse)
- noncomplianţă terapeutică
- comorbiditatea somatică.

Înlocuirea preparatului se va face cu: Donepezilum, Galantaminum sau Memantinum. Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensarizează pacientul în funcţie de particularităţile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă şi de medicaţia specifică acesteia, individualizând tratamentul.

VI. Reluarea tratamentului

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

VII. Prescriptori:

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri iniţiază tratamentul, care poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

DCI: GALANTAMINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 245, cod (N022G): DCI GALANTAMINUM

I. Stadializarea afecţiunii

a) Există trei stadii ale demenţei din boala Alzheimer (sindromul demenţial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli şi nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică şi clinică) clasificate după scorurile obţinute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):
   - forme uşoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE </= 10.
b) În cazul demenţelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleaşi ca pentru demenţa din boala Alzheimer.
c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenţei de intensitate uşoară până la moderată sau severă din boala Parkinson şi boala difuză cu corpi Lewy, galantaminum este indicat ca terapie de linia 1, dar cu dovezi de tip IC faţă de rivastigminum şi donepezilum (dovezi de tip IA) care sunt de preferat pentru terapia de primă intenţie.

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

- pacienţi adulţi şi vârstnici cu diagnostic de boala Alzheimer în stadiul de demenţă forma uşoară până la moderat severă, demenţă mixtă (boala Alzheimer, forma uşoară până la moderat severă, asociată cu boli cerebrovasculare sau cu boala difuză cu corpi Lewy).
- pacienţi adulţi şi vârstnici cu boala Parkinson asociată cu forme uşoare până la moderat/severe de demenţă. (terapie de linia 1, dovezi de tip IA)

III. **Tratament:** Medicaţie specifică substratului lezional (v. mai sus).

- Perioada de tratament: de la debut până în faza terminală
- Dozele indicate sunt de 8 - 24 mg/zi, doza medie fiind de 16 mg/zi
- Doza se individualizează în funcţie de respondenţa terapeutică

IV. **Monitorizarea tratamentului** - Parametrii care se evaluează

- Starea clinică MMSE
- Evaluarea stării somatice

V. Criterii de excludere

- lipsa efectului terapeutic la preparat
- intoleranţă la preparat (hipersensibilitate, reacţii adverse)
- noncomplianţă terapeutică
- comorbiditatea somatică

Înlocuirea preparatului se va face cu: Donepezilum, Memantinum, Rivastigminum.

Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensarizează pacientul în funcţie de particularităţile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă şi de medicaţia specifică acesteia individualizând tratamentul.

VI. Reluarea tratamentului

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

VII. Prescriptori:

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri iniţiază tratamentul, care poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 246, cod (N024G): DCI RILUZOLUM

În prezent singurul medicament înregistrat şi aprobat în tratamentul pacienţilor cu scleroza laterala amiotrofica (SLA) este RILUZOLUM, efectele fiind acelea de încetinire a evoluţiei afecţiunii.

I. Indicaţii ale tratamentului:

- toţi pacienţii cu SLA (conform criteriilor EL ESCORIAL) trebuie să primească tratament cu Riluzolum (dovezi de clasa I A)
- excluderea altor afecţiuni de tip SLA-like

II. Criteriile de diagnostic El Escorial sunt următoarele:

1. Forma clinic definită de SLA:
   - Semne de neuron motor central şi neuron motor periferic în cel puţin 3 regiuni diferite
   - Forma clinică definită de SLA-explorări de laborator ce susţin diagnosticul
   - Semne de neuron motor central şi periferic într-o regiune cu pacient purtător de mutaţie genetică patogenică
   - Semne de neuron motor şi neuron motor periferic în două regiuni cu unele semne de neuron motor central rostral de semnele de neuron motor periferic
2. Forma clinică probabilă de SLA:
   - Semne de neuron motor central în una sau mai multe regiuni şi semne de neuron motor periferic definite prin examenul EMG în cel puţin 2 regiuni
3. Forma clinică posibilă de SLA:
   - Semne de neuron motor central şi periferic într-o regiune sau
   - Semne de neuron motor central în cel puţin 2 regiuni sau
   - Semne de neuron motor central şi periferic în 2 regiuni dar semne de neuron motor central rostral de semnele de neuron motor periferic

III. Doza de administrare este de 50 mg de 2 ori pe zi

Toţi pacienţii sub tratament trebuie monitorizaţi periodic astfel:

- La debutul bolii trebuie monitorizate funcţia hepatică, hemoleucograma şi evoluţia clinică a pacienţilor cu SLA
- Ulterior supravegherea clinică şi testele biologice (hepatice şi hematologice) trebuie repetate trimestrial

IV. Prescriere:

1. Diagnosticul pozitiv de SLA şi iniţierea tratamentului cu Riluzolum (D.C.I.) - utilizat cu denumirea comercială de RILUTEK - trebuie realizate doar de către medicii neurologi specialişti/primari din clinicile universitare atestate oficial, care vor elibera o scrisoare medicală către medicul specialist/primar din teritoriu aflat în relaţie contractuală cu casa de asigurări de sănătate în a cărui evidenţă se află pacientul
2. În baza acestei scrisori medicale, medicul neurolog specialist/primar din teritoriu va face prescripţia medicală lunară pentru pacientul respectiv şi va supraveghea evoluţia clinică a bolnavului, atât în ceea ce priveşte evoluţia bolii de bază cât şi eventuala apariţie a unor reacţii secundare la tratament, situaţie în care va lua măsurile medicale care se impun.
3. Evidenţa pacienţilor incluşi în acest program (date de identificare, CNP, domiciliu, data confirmării diagnosticului) va fi făcută atât de către clinicile universitare unde s-a făcut iniţierea tratamentului (care vor desemna un medic responsabil pentru evidenţa acestor bolnavi) cât şi de către medicul neurolog specialist/primar din teritoriu care prescrie şi supraveghează medical permanent pacienţii respectivi.

PROTOCOL DE TRATAMENT ÎN DUREREA NEUROPATĂ

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 22, cod (N025G): DUREREA NEUROPATĂ

Tratamentul durerii neuropate este unul complex care asociază atât tratament medicamentos cât şi non-medicamentos.

În funcţie de etiologia durerii neuropate, se pot utiliza mai multe clase de medicamente după cum urmează:

1. Polineuropatia dureroasă (cea ai frecvent cauză fiind polineuropatia diabetică):

a. Medicamentele cu dovezi de eficacitate sunt reprezentate de antidepresivele triciclice, duloxetinum, venlafaxinum, gabapentinum, pregabalinum, derivaţi opioizi puternici şi tramadolu (clasa I, nivel A de evidenţe)
b. Medicaţia trebuie iniţiată cu doze mici crescătoare şi ajustată în funcţie de toleranţa/comorbidităţile pacientului şi de eficacitatea clinică a tratamentului
   - **De primă intenţie se recomandă antidepresive triciclice sau anticonvulsivante de tipul gabapentinum/pregabalinum (nivel A de evidenţe)**
   - **Duloxetinum şi venlafaxinum sunt recomandate ca linia a doua de tratament dar sunt preferate în cazul pacienţilor cu afecţiuni cardiace**
   - **Derivaţii opioizi puternici şi lamotrigina sunt indicaţi ca medicaţie de linia a doua/a treia (nivel B)**
c. În cazul polineuropatiei din infecţia HIV, nu există dovezi cu privire la eficacitatea vreunui tratament

2. Nevralgia postherpetică:

a. Medicaţie de linia 1 (nivel A de evidenţe)
   - **Antidepresive triciclice**
   - **Pregabalinum**
   - **Gabapentinum**
   - **Lidocaina topic**
b. Medicaţie de linia a 2-a:
   - **Opioizi puternici**

3. Nevralgia idiopatică de trigemen:

a. Medicaţie de linia 1:
   - **cu doze între 200 - 1200 mg/zi (nivel A de evidenţe)**
   - **Oxcarbazepina cu doze între 600 şi 1800 mg/zi (nivel B de evidenţe)**
b. Medicaţia de linia a 2-a:
   - **Baclofen**
   - **Lamotrigina**
c. Având în vedere caracterul cronic recurent al atacurilor dureroase, trebuie ca pacientul să-şi adapteze doza de medicamente la frecvenţa crizelor

d. La pacienţii la care tratamentul medicamentos nu dă rezultate trebuie avut în vedere şi tratamentul chirurgical

4. Durerea de cauză centrală:

a. Reprezintă durerea cauzată de o leziune la nivel SNC
b. Ea poate să apară după un AVC, traumatism spinal, scleroză multiplă sau alte etiologii
c. Tratamentul trebuie bazat pe principiile generale ale tratamentului din durerea neuropată periferică şi pe profilul de siguranţă al medicamentului

- Medicaţia de linia 1:
  - În durerea după AVC sau traumatism spinal şi în scleroza multiplă se recomandă **pregabalinum, gabapentinum sau antidepresive triciclice** (nivel B de evidenţe)
- Medicaţia de linia a 2-a:
  - **Lamotriginum** (nivel B de evidenţe)

5. În alte afecţiuni dureroase neuropatice:

a. Infiltrarea neoplazică
b. Durerea posttraumatică sau postchirurgicală:
c. Sindromul membrului fantomă
d. Sindromul Guillain-Barre
e. Durerea neuropată de cauze multiple
   - În toate aceste afecţiuni se recomandă utilizarea de antidepresive triciclice sau pregabalinum sau gabapentinum sau carabamazepinum în concordanţă cu toleranţa şi eficacitatea clinică (nivel I şi II de evidenţe)

DCI: ROTIGOTINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 224, cod (N0026G): DCI ROTIGOTINUM

I. Indicaţii

Sub formă de monoterapie (fără levodopa), pentru tratarea semnelor şi simptomelor bolii Parkinson idiopatice, în stadiu incipient, iar în asociere cu levodopa este indicat în perioada de evoluţie şi în stadiile avansate ale bolii Parkinson, când efectul medicamentului levodopa diminuează sau devine inconstant şi apar fluctuaţii ale efectului terapeutic (fluctuaţii apărute către sfârşitul intervalului dintre doze sau fluctuaţii de tip "on-off").

II. Doze şi mod de administrare

Medicamentul se aplică o dată pe zi. Plasturele trebuie aplicat aproximativ la aceeaşi oră în fiecare zi. Plasturele rămâne fixat pe piele timp de 24 de ore şi va fi înlocuit ulterior cu un nou plasture, care trebuie aplicat într-un loc diferit.
În cazul în care pacientul uită să aplice plasturele la ora obişnuită sau dacă acesta se dezlipeşte, se va aplica un alt plasture pentru restul zilei respective.

Dozaj

Recomandările privitoare la dozaj se referă la doza nominală.

Dozajul la pacienţii cu boală Parkinson în stadiu incipient:

- Se va începe cu o doză zilnică unică de 2 mg/24 ore, care apoi se va creşte în trepte săptămânale de câte 2 mg/24 ore, până la atingerea dozei eficace, fără a se depăşi însă doza maximă de 8 mg/24 ore.
- La unii pacienţi poate fi eficace o doză de 4 mg/24 ore. La majoritatea pacienţilor, doza eficace este atinsă după 3 sau 4 săptămâni de tratament şi este de 6 mg/24 ore, respectiv 8 mg/24 ore.

Doza maximă este de 8 mg/24 ore.

Dozajul la pacienţii cu boală Parkinson în stadiu avansat, care prezintă fluctuaţii:

- Se va începe cu o doză zilnică unică de 4 mg/24 ore, care apoi se va creşte în trepte săptămânale de câte 2 mg/24 ore, până la atingerea dozei eficace, fără a se depăşi însă doza maximă de 16 mg/24 ore.
- La unii pacienţi poate fi eficace o doză de 4 mg/24 ore sau de 6 mg/24 ore. La majoritatea pacienţilor, doza eficace este atinsă după 3 până la 7 săptămâni de tratament şi este de 8 mg/24 ore, până la o doză maximă de 16 mg/24 ore.

Pentru dozele mai mari de 8 mg/24 ore, se pot utiliza mai mulţi plasturi pentru obţinerea dozei finale, de exemplu doza de 10 mg/24 ore poate fi obţinută prin asocierea unui plasture de 6 mg/24 h cu unul de 4 mg/24 h.

III. Prescriptori

Iniţierea tratamentului se va face de către medicii neurologi iar continuarea se poate face şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

DCI: HIDROLIZAT DIN CREIER DE PORCINĂ

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 247, cod (N026F): DCI HIDROLIZAT DIN CREIER DE PORCINĂ

Indicaţii

I. ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL

- **Faza de iniţiere:**
- 30 - 50 ml/zi diluat în 50 - 100 ml soluţie standard de perfuzat, i.v. în perfuzie, perfuzabil lent.
- Durata: 10 - 20 de zile.
- **Faza de neuroreabilitare (cronică):** Tratament cronic intermitent în cure de 10 - 20 de zile
- 10 - 30 ml/zi, i.m. sau i.v în perfuzie
- Durata: 10 - 20 de zile consecutiv/lună, lunar în primul an de la producerea AVC, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între curele de tratament, a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcţie de răspunsul terapeutic, până la 4/an (o dată la 3 luni).

II. TRAUMATISM CRANIO-CEREBRAL

- **Faza de iniţiere:**
- 30 - 50 ml/zi diluat în 50 - 100 ml soluţie standard de perfuzat, i.v. în perfuzie, perfuzabil lent.
- Durata: 10 - 20 de zile.
- **Faza de neuroreabilitare (cronică):** Tratament cronic intermitent în cure de 10 - 20 de zile
- 10 - 30 ml/zi, i.m. sau i.v. în perfuzie
- Durata: 10 - 20 zile consecutiv/lună, lunar în primul an de la producerea TCC, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între curele de tratament a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcţie de răspunsul terapeutic, până la 4/an (o dată la 3 luni).

III. TULBURARE NEUROCOGNITIVĂ (VASCULARĂ, NEURODEGENERATIVĂ de tip Alzheimer, MIXTĂ)

a. Tulburare neurocognitivă majoră

- **Iniţiere:**
- 10 - 30 ml/zi i.m. sau diluat în 50 - 100 ml soluţie standard de perfuzat, i.v. în perfuzie, perfuzabil lent.
- Durata: 10 - 20 de zile.
- **Întreţinere:** Tratament cronic intermitent în cure de 10 - 20 de zile
- 10 - 30 ml/zi, i.m. sau i.v. în perfuzie
- Durata: 10 - 20 de zile consecutiv/lună, lunar, atâta timp cât se constată ameliorarea simptomatologiei, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între perioadele de tratament a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcţie de răspunsul terapeutic până la 4/an (o dată la 3 luni).

b. Tulburare neurocognitivă minoră

- 10 ml/zi, i.m. sau i.v.
- Durata: 10 - 20 de zile consecutiv/lună, lunar, atâta timp cât se constată ameliorarea simptomatologiei, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între curele de tratament a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcţie de răspunsul terapeutic până la 4/an (o dată la 3 luni).

Prescriptori

Medici din specialitatea neurologie/neurochirurgie/geriatrie/recuperare medicală/psihiatrie iniţiază tratamentul care poate fi continuat şi de către medicii de familie în doza şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 248 cod (N028F): DCI PALIPERIDONUM

I. Clasa de medicamente:
Antipsihotice de generaţia a 2-a

II. Forme farmaceutice:
Formă orală cu eliberare prelungită, formă parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată pe lună, formă parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată la trei luni şi formă parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată la şase luni.

III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)

1. Forma orală
   - **a.** Principale
     - Tratamentul episodic şi de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare schizo-afectivă (**317**)
   - **b.** Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)
     - Tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal şi episodul mixt **(319, 320)**

2. Forma parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată pe lună
   - Tratamentul de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare schizo-afectivă (**317**) la adulţi.

3. Forma parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată la 3 luni şi forma parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată la 6 luni.
   - Tratamentul de întreţinere din schizofrenie (**312**)

IV. Tratament:

1. Doze recomandate:
   a. Forma orală: 6-9 mg/zi, maxim 12 mg/zi

   b. Forma parenterală cu elib. prel. cu administrare o dată pe lună: 25-100 mg/lună, maxim 150 mg/lună

Forma parenterală cu administrare lunară se poate iniţia, de preferinţă, pacienţilor stabilizaţi cu paliperidonă sau risperidonă oral, respectiv risperidonă injectabilă cu acţiune prelungită, conform schemelor de echivalenţă recomandate.

   c. Forma parenterală cu elib. prel. cu administrare o dată la 3 luni: 175-350 mg/la 3 luni, maxim 525 mg/ la 3 luni

Forma parenterală cu administrare o dată la 3 luni se poate iniţia doar pacienţilor la care s-a administrat tratament injectabil cu palmitat de paliperidonă cu administrare o dată pe lună (minim 4 luni şi care nu necesită ajustarea dozei), conform schemelor de echivalenţă recomandate.

   d. Forma parenterală cu elib. prel. cu administrare o dată la 6 luni: 700-1000 mg/ la 6 luni

Forma parenterală cu administrare o dată la 6 luni poate fi iniţiată doar pacienţilor la care s-a administrat tratament injectabil cu palmitat de paliperidonă cu administrare lunară (minim 4 luni consecutive şi minim 2 luni fără modificări de doză) sau tratament injectabil cu palmitat de

paliperidonă cu administrare la 3 luni (minim un ciclu de injecţii şi care nu necesită ajustarea dozei), conform schemelor de echivalenţă recomandate.

Durată:
În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:
Eficacitate, toleranţă, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, greutate, glicemie, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

VI. Evaluare:
Tensiune arterială, BMI: la 3 luni; Greutate: iniţial, lunar, apoi la 3 luni; Glicemie: iniţial, la 3 luni şi apoi anual, ECG: la 6 luni.

VII. Prescriptori:
Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie sau psihiatrie pediatrică (doar pentru formele orale).
Continuare:

- Pentru formele orale - medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.
- Pentru formele injectabile - medic din specialitatea psihiatrie.”

DURERE CRONICĂ DIN CANCER

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 23, cod (N030C): DUREREA CRONICĂ DIN CANCER

NOTĂ:

Pentru toate aserţiunile de mai jos sunt precizate în paranteză nivelele de evidenţă (A - D) conform definiţiilor Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.

EVALUAREA DURERII LA PACIENŢII CU CANCER:

1. Înaintea iniţierii tratamentului trebuie efectuată o evaluare atentă a durerii, pentru a determina tipul şi intensitatea acesteia, precum şi efectul ei asupra pacientului pe toate planurile (evaluarea durerii totale). (A)
2. Evaluarea durerii efectuată de către pacient trebuie să primeze. (B)
3. Pentru un control eficient al durerii trebuie evaluate toate dimensiunile acesteia (fizică, funcţională, psihosocială şi spirituală). (C)
4. Trebuie efectuată şi o evaluare completă a stării psihologice şi a condiţiei sociale. Aceasta trebuie să includă evaluarea anxietăţii şi, mai ales, a depresiei, precum şi a concepţiilor pacientului despre durere. (B)
5. Severitatea durerii şi efectul negativ al durerii asupra pacientului trebuie diferenţiate şi fiecare trebuie tratat optim. (B)
6. Evaluarea continuă a durerii trebuie efectuată folosind un instrument simplu, cum ar fi scala numerică sau cea analog-vizuală. (B)
7. Durerea severă apărută brusc la pacienţii cu cancer trebuie recunoscută de toţi medicii ca fiind o urgenţă medicală şi trebuie evaluată şi tratată fără întârziere. (C)
8. De asemenea, trebuie evaluate concepţiile pacientului şi ale familiei acestuia despre durere. (C)

PRINCIPIILE MANAGEMENTULUI DURERII LA PACIENŢII CU CANCER:

1. Pacienţilor trebuie să le fie oferite informaţii şi instrucţiuni referitoare la durere şi managementul acesteia şi trebuie încurajaţi să ia parte activ la terapia durerii lor. (A)
2. Principiile de tratament din programul OMS de control al durerii din cancer trebuie să fie ghidul de referinţă pentru terapia durerii la pacienţii oncologici. (B)
3. Această strategie terapeutică (OMS) trebuie să constituie standardul la care trebuie să se raporteze noile tratamente pentru durere care se află în cercetare. (B)
4. Pentru a se utiliza eficient scara analgezică OMS, analgezicele trebuie selectate în funcţie de evaluarea iniţială, iar doza trebuie titrată potrivit concluziilor reevaluării regulate a răspunsului la tratament. (B)
5. Tratamentul antialgic trebuie să înceapă cu medicamentele de pe treapta scării analgezice OMS corespunzătoare severităţii durerii. (B)
6. Prescrierea analgeziei iniţiale trebuie întotdeauna ajustată în funcţie de modificările apărute în severitatea durerii. (B)
7. Dacă durerea devine mai severă şi nu este controlată cu medicaţia corespunzătoare unei anumite trepte, trebuie prescrisă medicaţia corespunzătoare treptei următoare pe scara analgezică OMS. Nu se recomandă prescrierea unui alt analgezic de aceeaşi potenţă (de pe aceeaşi treaptă a scării OMS). (B)
8. La toţi pacienţii cu durere oncologică moderată sau severă, indiferent de etiologie, trebuie încercată analgezia opioidă. (B)
9. Medicaţia analgezică pentru o durere continuă trebuie prescrisă regulat şi profilactic, nu "la nevoie". (C)

ALEGEREA ANALGEZICELOR PENTRU DUREREA ONCOLOGICĂ

- **TREAPTA ANALGEZICĂ OMS I: DURERE UŞOARĂ**

1. Pacienţii cu durere uşoară trebuie trataţi cu un antiinflamator nesteriodian sau cu paracetamol. Alegerea preparatului trebuie individualizată. (A)
2. La pacienţii care primesc un antiinflamator nesteriodian şi au risc de efecte secundare gastrointestinale se va asocia omeprazol 20 mg/zi sau misoprostol 200 mcg de 2 - 3 ori/zi. (A)
3. La pacienţii care primesc un antiinflamator nesteriodian şi prezintă efecte secundare gastrointestinale, dar necesită continuarea tratamentului, se va asocia omeprazol 20 mg/zi. (A)

- **TREAPTA ANALGEZICĂ OMS II: DURERE UŞOARĂ PÂNĂ LA MODERATĂ**

1. Pacienţii cu durere uşoară până la moderată trebuie trataţi cu codeină, dihidrocodeină sau tramadol PLUS paracetamol sau un antiinflamator nesteriodian. (B)
2. Dacă efectul opiodului pentru durerea uşoară până la moderată (opioid slab) la doză optimă nu este adecvat, nu va fi schimbat pe un alt opioid slab, ci se va avansa pe treapta III a scării analgezice. (C)
3. Analgezicele combinate, conţinând doze subterapeutice de opioide slabe, nu ar trebui utilizate pentru controlul durerii la pacienţii cu cancer. (C)

- **TREAPTA ANALGEZICĂ OMS III: DURERE MODERATĂ PÂNĂ LA SEVERĂ**

1. Morfina este opioidul de primă alegere pentru tratamentul durerii de intensitate moderată până la severă la pacienţii cu cancer. (B)
2. Calea de administrare orală este cea mai recomandată şi trebuie utilizată oricând este posibil. (C)
3. Opioidele alternative trebuie luate în considerare în cazul în care titrarea dozei de morfină este limitată de efectele adverse ale acesteia. (B)

UTILIZAREA OPIOIDELOR ÎN TRATAMENTUL DURERII ONCOLOGICE DE INTENSITATE MODERATĂ PÂNĂ LA SEVERĂ

INIŢIEREA ŞI TITRAREA MORFINEI ADMINISTRATE PE CALE ORALĂ

1. Doza de opioid trebuie titrată în aşa fel încât să asigure analgezie maximă cu minimum de efecte secundare pentru fiecare pacient în parte. (B)
2. Oricând este posibil, titrarea se va efectua folosind preparate de morfină cu eliberare imediată. (C)
3. Preparatele de morfină cu eliberare imediată trebuie administrate la 4 - 6 ore pentru a menţine nivele analgezice constante. (C)
4. Când se iniţiază tratamentul opioid cu preparate de morfină orală cu eliberare imediată, se va începe cu 5 - 10 mg la 4 - 6 ore, dacă nu există contraindicaţii.

ANALGEZIA PENTRU DUREREA INCIDENTĂ (DUREREA BREAKTHROUGH)

1. Toţi pacienţii trataţi cu opioide pentru durere moderată până la severă trebuie să aibă acces la analgezie pentru durerea incidentă, cel mai frecvent sub forma preparatelor de morfină cu eliberare imediată. (C)
2. Doza de analgezic pentru durerea incidentă (durerea breakthrough) trebuie să fie de 1/6 din doza totală zilnică de morfină orală. (C)
3. Analgezia pentru durerea incidentă poate fi administrată oricând, asociat analgeziei regulate, dacă pacientul are durere. (C)

CONVERSIA ÎN PREPARATE CU ELIBERARE CONTROLATĂ

1. Odată ce controlul durerii este obţinut cu preparate de morfină cu eliberare imediată trebuie luată în considerare conversia la aceeaşi doză de morfină, administrată sub formă de preparate cu eliberare controlată. (A)
2. Când se realizează conversia, se administrează prima doză de morfină cu eliberare controlată la ora următoarei doze de morfină cu eliberare imediată, după care se întrerupe administrarea morfinei cu eliberare imediată. (B)

EFECTE SECUNDARE, TOXICITATE, TOLERANŢĂ ŞI DEPENDENŢĂ

1. La toţi pacienţii trataţi cu opioide trebuie prescris un tratament profilactic regulat cu laxative, care trebuie să combine un laxativ stimulant cu unul de înmuiere. (B)
2. Toxicitatea opioidelor trebuie combătută prin reducerea dozei de opioid, menţinerea unei hidratări adecvate şi tratamentul agitaţiei/confuziei cu haloperidol 1,5 - 3 mg oral sau subcutanat (această doză poate fi repetată la interval de 1 oră în situaţii acute). (C)
3. Iniţierea analgeziei opioide nu trebuie amânată din considerentul toleranţei farmacologice, pentru că acest fenomen nu apare în practica clinică. (B)
4. Iniţierea analgeziei opioide nu trebuie amânată din considerentul temerilor nefondate legate de dependenţa psihologică. (C)
5. Pacienţii trebuie asiguraţi că nu vor deveni dependenţi psihologic de analgezicele opioide din tratamentul pe care-l primesc. (B)

ADMINISTRAREA PARENTERALĂ

1. La pacienţii care necesită opioid parenteral este de ales calea subcutanată. (B)
2. Pentru a calcula doza zilnică necesară de morfină subcutanată se va diviza doza zilnică orală de morfină cu 2 sau 3. (C)
3. Nu trebuie uitată doza de morfină subcutanată pentru durerea incidentă, care trebuie să fie 1/6 din doza zilnică de morfină subcutanată. (C)
4. Informaţii detaliate legate de stabilitatea şi compatibilitatea în perfuzie a medicamentelor frecvent utilizate în perfuziile continue subcutanate trebuie să fie disponibile pentru personalul medical care prepară aceste perfuzii. (C)
5. Tot personalul medical care utilizează seringi automate sau administrează perfuzii continue subcutanate trebuie să aibă competenţa de a efectua aceste manopere. (C)

OPIOIDE ALTERNATIVE

1. Opioidele alternative pot fi utilizate la pacienţii cu durere opioid-responsivă care prezintă efecte secundare intolerabile la administrarea morfinei. (B)
2. Fentanylul transdermic este un analgezic eficient în durerea severă şi poate fi utilizat la pacienţii cu durere stabilă ca alternativă la morfină, precum şi în cazul imposibilităţii utilizării căii de administrare orale. (B)
3. Oxicodona este o alternativă la pacienţii care nu tolerează morfina. (B)
4. Hidromorfonul este o alternativă utilă în cazul toleranţei dificile la morfină sau la pacienţii cu disfuncţii cognitive induse de morfină. (B)

CO-ANALGETICELE

1. La pacienţii cu durere neuropată trebuie asociat un antidepresiv (preferabil triciclic) şi/sau un anticonvulsivant (preferabil gabapentin sau carbamazepină). (A)
2. La pacienţii cu hipertensiune intracraniană, durere osoasă severă, infiltrare sau compresiune nervoasă, compresiune medulară, durere hepatică capsulară sau edeme localizate sau infiltrare de părţi moi trebuie încercată corticoterapia cu doze mari de dexametazon (dacă nu sunt contraindicaţii). (C)

TERAPIA ONCOLOGICĂ SPECIFICĂ

1. Hormonoterapia trebuie încercată la toate cazurile netratate de cancer de prostată cu metastaze osoase dureroase. (C)
2. Radioterapia este o opţiune terapeutică valoroasă pentru metastazele osoase dureroase. (C)
3. Pentru metastazele cerebrale care induc cefalee, se recomandă asocierea de corticoterapie în doze mari şi radioterapie paleativă pe cutia craniană. (C)
4. Bisfosfonaţii trebuie să facă parte din tratamentul tuturor pacienţilor cu mielom multiplu. (A)
5. Bisfosfonaţii trebuie să facă parte din terapia pacienţilor cu cancer mamar şi metastaze osoase dureroase. (A)

MANOPERE INTERVENŢIONALE PENTRU TRATAMENTUL DURERII ONCOLOGICE

1. La pacienţii cu durere în etajul abdominal superior, mai ales la cei cu cancer pancreatic, există alternativa blocului neurolitic de plex celiac. (A)
2. La pacienţii la care durerea nu poate fi controlată prin alte mijloace se impune evaluarea în vederea unei manopere intervenţionale în vederea realizării analgeziei. (C)

DCI: PREGABALINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 249, cod (N032G): DCI PREGABALINUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

- indicat pentru tratamentul durerii neuropate periferice şi centrale la adulţi;
- durerea neuropată din herpesul zoster (inclusiv durerea post-zonatoasă);
- durerea neuropată la pacienţii cu infecţie HIV (determinată de HIV şi/sau secundară tratamentului antiretroviral);
- neuropatia diabetică.

II. Doze şi mod de administrare

Doza variază între 150 şi 600 mg pe zi administrată în 2 sau 3 prize. Lyrica poate fi administrată cu sau fără alimente. Tratamentul cu pregabalin se iniţiază cu 150 mg pe zi. În funcţie de răspunsul individual şi de tolerabilitatea pacientului, doza poate fi crescută la 300 mg pe zi după un interval de 3 până la 7 zile şi, dacă este necesar, până la doza maximă de 600 mg pe zi, după încă un interval de 7 zile.

III. Atenţionări şi precauţii speciale

1. Administrarea la pacienţi cu insuficienţă renală: Reducerea dozei la pacienţii cu afectarea funcţiei renale trebuie individualizată în concordanţă cu clearance-ul creatininei Pregabalinul se elimină în mod eficace din plasmă prin hemodializă (50% din medicament în 4 ore). Pentru pacienţii hemodializaţi, doza zilnică de pregabalin trebuie ajustată pe baza funcţiei renale. În completarea dozei zilnice, trebuie administrată o doză suplimentară imediat după fiecare 4 ore de şedinţă de hemodializă (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1. Ajustarea dozării pregabalinului pe baza funcţiei renale

Clearance-ul creatininei (CL_{cr}) (ml/min)	**Doza totala de pregabalin*)**		**Regimul de dozare**
	Doza de iniţiere (mg/zi)	**Doza maximă (mg/zi)**	
≥ 60	150	600	BID sau TID
≥ 30 - < 60	75	300	BID sau TID
≥ 15 - < 30	25 - 50	150	O dată pe zi sau BID
< 15	25	75	O dată pe zi
Suplimentarea dozei după hemodializă (mg)			
	25	100	Doză unică**)

TID = divizată în trei prize, BID = divizată în două prize.

*) Doza totală de pregabalin (mg/zi) trebuie divizată în funcţie de regimul de administrare, exprimat în mg/doză.

**) Doza suplimentară este unică.

2. Administrare la pacienţi cu insuficienţă hepatică: Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii cu insuficienţă hepatică

3. Administrare la copii şi adolescenţi: Lyrica nu se recomandă copiilor cu vârsta sub 12 ani şi adolescenţilor (cu vârste cuprinse între 12 - 17 ani), deoarece datele disponibile privind siguranţa şi eficacitatea sunt insuficiente

4. Administrare la vârstnici (cu vârsta peste 65 ani): La pacienţii vârstnici este necesară reducerea dozei de pregabalin din cauza scăderii funcţiei renale

IV. Reacţii adverse

Cele mai frecvente reacţii adverse raportate au fost ameţeală şi somnolenţă. Reacţiile adverse au fost, de obicei, de intensitate uşoară până la moderată.

V. Criterii de limitare a tratamentului:

Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Deoarece există date limitate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă, pregabalin trebuie utilizat cu precauţie la aceşti pacienţi. Nu sunt disponibile date suficiente privind întreruperea tratamentului cu medicamente antiepileptice administrate concomitent atunci când s-a realizat controlul convulsiilor cu pregabalin, şi care să susţină monoterapia cu pregabalin.

În conformitate cu practica clinică actuală, unii pacienţi diabetici care au câştigat în greutate în timpul tratamentului cu pregabalin pot necesita ajustarea medicaţiei hipoglicemiante.

Nu sunt disponibile date adecvate privind utilizarea pregabalinului de către femeile gravide.

PROTOCOL PENTRU TERAPIA MEDICAMENTOASĂ CRONICĂ A EPILEPSIEI

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 24, cod (NG01G): TERAPIA MEDICAMENTOASĂ CRONICĂ A EPILEPSIEI

Principii terapeutice generale:

1. Prima criză epileptică nu se tratează decât dacă:

- se însoţeşte de modificări EEG caracteristice;
- exista în antecedentele personale recente crize epileptice de alt tip decât cel actual;
- criza însoţeşte o leziune cerebrală definită obiectivabilă (imagistic sau prin altă metodă);
- criza face parte din tabloul clinic al unui sindrom epileptic.

2. Tratamentul cronic al epilepsiei se face de regulă, cu un singur medicament antiepileptic din categoria celor indicate pentru tipul de criză respectiv (v. mai jos), administrat în doze optime (care pot urca până la doza maximă recomandată a acelui medicament sau doza maximă tolerată - care poate fi mai mică decât doza maximă recomandată);

3. Dacă la primul medicament utilizat dintre cele recomandate crizele nu sunt complet controlate (în condiţiile de la punctul 2), se va schimba tratamentul cu un alt medicament dintre cele recomandate pentru tipul de criză respectiv, de asemenea **în terapie monodrog**, după aceleaşi principii ca cele de mai sus.

4. Dacă nici la al doilea medicament nu se obţine un răspuns terapeutic optim, se poate trece fie la terapie monodrog cu un al treilea medicament recomandabil fie la o **asociere de două medicamente**, dintre asocierile recomandate pentru tipul de criză respectiv, fiind foarte puţin probabil că se va obţine un răspuns bun la încercări ulterioare de terapie monodrog, dacă diagnosticul a fost corect şi dacă treptele de terapie de mai sus au fost corect realizate;

5. Dacă răspunsul terapeutic la o asociere de 2 medicamente antiepileptice corect alese continuă să nu fie satisfăcător, pacientul trebuie spitalizat într-o clinică universitară de neurologie sau un centru specializat în epilepsie pentru reevaluare diagnostică şi terapeutică, unde se poate opta pentru: un alt medicament în terapie monodrog, o altă asociere de 2 medicamente sau **în mod cu totul excepţional şi bine argumentat ştiinţific de 3 medicamente antiepileptice**, tratament neurochirurgical, stimulare vagală sau altă metodă alternativă sau asociată terapiei medicamentoase.

Medicamente recomandate pentru principalele tipuri de epilepsie la adult:

1. Crizele focale/parţiale:

- linia I: CARBAMAZEPINA, VALPROATUL
- linia II: FENITOINA, OXCARBAZEPINA, LEVETIRACETAM, LAMOTRIGINA, TOPIRAMATUL, GABAPENTINA
- linia III: PREGABALINA (de asociere)
- asocieri:
    - CARBAMAZEPINA + VALPROAT

- VALPROAT + LAMOTRIGINA
- CARBAMAZEPINA + LAMOTRIGINA
- CARBAMAZEPINA + TOPIRAMAT
- VALPROAT + TOPIRAMAT
- CARBAMAZEPINA/VALPROAT + PREGABALINA/GABAPENTINA
- CARBAMAZEPINA/VALPROAT + LEVETIRACETAM

2. Crize generalizate:

a. ABSENTE:

- linia I: VALPROAT sau ETHOSUXIMIDA
- linia II: LAMOTRIGINA sau TOPIRAMAT
- linia III: LEVETIRACETAM
- asocieri câte 2 între cele de mai sus

b. MIOCLONICE:

- linia I: VALPROAT
- linia II: LEVETIRACETAM, TOPIRAMAT
- linia III: CLONAZEPAM,
- asocieri câte 2 între cele de mai sus

c. TONICO-CLONICE:

- linia I: VALPROAT, LAMOTRIGINA
- linia II: LEVETIRACETAM, CARBAMAZEPINA, TOPIRAMAT, FENITOINA
- linia III: OXCARBAZEPINA, GABAPENTINA, FENOBARBITAL
- asocieri:
    - VALPROAT + oricare altul dintre cele de mai sus
    - LEVETIRACETAM + oricare altul dintre cele de mai sus

DCI: ERDOSTEINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 254, cod (R001E): DCI ERDOSTEINUM

A. ADULŢI > 40 ANI

I. Definiţia afecţiunii

Bronhopneumopatia obstructivă cronică este o boală a căilor aeriene şi parenhimului pulmonar ce determină obstrucţie difuză a căilor aeriene incomplet reversibilă; exacerbările şi bolile cronice concomitente pot contribuie la severitatea bolii la anumiţi pacienţi. Diagnosticul de BPOC necesită prezenţa obstrucţiei difuze a căilor aeriene incomplet reversibile demonstrate pe o spirometrie:

- de calitate bună: minimum 3 manevre valide, diferenţa dintre cele mai mari două valori ale VEMS şi CV fiind < 150 ml;
- efectuată postbronhodilatator: la 15 - 30 de minute după administrarea a 200 - 400 mcg de salbutamol inhalator;
- care prezintă valoarea raportului VEMS/CV < 0,7.

II. Stadializarea afecţiunii

Stadializarea afecţiunii se face în principal în funcţie de severitatea obstrucţiei bronşice (mai precis de valoarea VEMS postbronhodilatator), conform clasificării GOLD.

Stadiu	VEMS postbronhodilatator (% din valoarea prezisă)
GOLD 1	> 80%
GOLD 2	50 - 79%
GOLD 3	30 - 49%
GOLD 4	< 30%

Alte elemente ce influenţează deciziile terapeutice sunt:

- prezenţa bronşitei cronice definită prin prezenţa tusei şi expectoraţiei în majoritatea zilelor timp de minimum 3 luni pe an, minimum 2 ani consecutiv;
- numărul de exacerbări severe, definite prin agravări acute ale simptomelor (i.e. dispnee, tuse, expectoraţie) ce necesită o schimbare în tratament (administrare de corticosteroid sistemic sau antibiotic ori prezentare la camera de gardă sau spitalizare pentru exacerbare BPOC);
- prezenţa bolilor cronice concomitente.

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

Se recomandă tratamentul cu erdosteină la pacienţii:

- cu vârsta > 40 de ani (rezultă din definiţia BPOC);
- cu diagnostic de BPOC confirmat prin spirometrie (conform definiţiei de la pct. I); - VEMS postbronhodilatator < 70% din valoarea prezisă;
- cu simptome de bronşită cronică (conform definiţiei de la pct. II);

- cu istoric de minimum o exacerbare severă în ultimul an (conform definiţiei de la pct. II);
- care urmează un tratament de fond pentru BPOC cu cel puţin unul dintre medicamentele: anticolinergic cu durată lungă de acţiune (tiotropium), beta-2-agonist cu durată lungă de acţiune (salmeterol/formoterol/indacaterol) sau corticosteroid inhalator (beclometazonă/budesonid/fluticazonă/ciclesonid/mometazonă) timp de minimum 6 luni, cu persistenţa criteriului anterior.

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

Erdosteina se administrează în doză de 300 mg de două ori pe zi, minimum un an, posibil durată nelimitată.

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

Monitorizarea tratamentului este similară cu monitorizarea obişnuită a BPOC cu evaluare la interval minim de 3 luni şi maxim de un an a:

- gradului de dispnee (subiectiv);
- VEMS postbronhodilatator;
- numărului de exacerbări severe în ultimul an;
- bolilor cronice concomitente.

VI. Criterii de excludere din tratament

Erdosteina este contraindicată la pacienţii cu boală ulceroasă gastrointestinală activă, sarcină în evoluţie şi în perioada de alăptare.

Erdosteina va fi oprită la pacienţii care prezintă:

- efecte adverse importante intolerabile (în principal gastrointestinale: greaţă, vărsături, dureri abdominale, diaree);
- absenţa efectului benefic asupra BPOC evaluat la minimum un an (ameliorarea tusei şi expectoraţiei cronice, scăderea numărului de exacerbări).

VII. Prescriptori: Medici specialişti pneumologie şi medicină internă iniţiază tratamentul care poate fi continuat de medicii de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

B. COPII ŞI ADOLESCENŢI CU GREUTATE CORPORALĂ > 15 KG

DCI Erdosteinum (DC Erdomed 175 mg/5 ml)

I. Indicaţii terapeutice:

Tratament secretolitic în afecţiunile acute şi cronice bronhopulmonare care sunt însoţite de o tulburare a producţiei şi transportului de mucus, pentru fluidificarea mucusului vâscos în afecţiunile acute şi cornice ale căilor respiratorii.

II. Doze şi mod de administrare:

- copii cu greutatea cuprinsă între 15 - 19 kg: 5 ml suspensie orală x 2/zi
- copii cu greutatea corporală cuprinsă între 20 - 30 kg: 5 ml suspensie orală x 3/zi
- copii cu greutate corporală peste 30 kg şi adolescenţi: 10 ml suspensie orală x 2/zi

III. Medici prescriptori: Medicii din specialităţile pneumologie, pediatrie medicină internă şi medicină de familie.

DCI: FORMOTEROLUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 255, cod (R03AC13): DCI FORMOTEROLUM

I. Indicaţie terapeutică:

Astmul Bronşic persistent, forme moderate şi severe, la pacienţi care necesită tratament cu bronhodilatatoare în combinaţie cu tratament de lungă durată cu medicamente antiinflamatorii (inhalatoare şi/sau glucocorticoizi).

BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC), unde este necesară terapia pe termen lung cu bronhodilatatoare.

II. Diagnostic:

A. Diagnostic de Astm Bronşic conform GINA, îndeplinind criteriile de mai jos:

- antecedente de simptome respiratorii variabile (apar variabil în timp şi variază în intensitate):
  - wheezing (respiraţie şuierătoare întâlnită mai ales în cazul copiilor)
  - dificultăţi de respiraţie
  - constricţie toracică
  - tuse
- şi minim unul dintre:
  - spirometrie cu creşterea VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) postbronhodilatator (20 - 30 min. după 400 mcg de salbutamol inhalator) cu > 12% şi > 200 mL (ideal 400 mL);
  - variabilitatea PEF de minimum 20% în minimum 3 zile din 7 pe o durată de minimum 2 săptămâni;
  - hiperreactivitate bronşică la metacolină (PC 20 < 8 mg/ml);

B. Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:

- spirometrie cu raport VEMS/CV < 0.70 post-bronhodilatator; la pacienţii cu comorbidităţi VEMS/CV sub limita inferioară a normalului
- istoric de expunere la factori de risc (fumat, inf. resp. recurente, expunere noxe/gaze)
- adult
- simptome respiratorii (evaluate şi cu chestionarul mMRC sau CAT)
  - dispnee
  - şi/sau tuse cronică
  - şi/sau producţie de spută
  - constricţie toracică
- absenţa criteriilor de astm

III. Criterii de includere:

1. Vârsta peste 12 ani (astm bronşic) şi peste 18 ani (BPOC)
2. Diagnostic de astm bronşic persistent, forme moderate şi severe, care necesită tratament cu bronhodilatatoare în combinaţie cu tratament de lungă durată cu medicamente antiinflamatorii (inhalatoare şi/sau glucocorticoizi).
3. BPOC unde este necesară terapia pe termen lung cu bronhodilatatoare

IV. Criterii de excludere:

- Tratament primar al astmului bronşic
- Exacerbări severe de astm bronşic
- Tulburări majore de ritm cardiac

- Vârstă sub 12 ani (copii)
- Refuzul pacientului

V. Tratament:

Doze: Dozele (prizele) recomandate, sub formă de soluţie de inhalat presurizată, se stabilesc în funcţie de tipul bolii şi gradul de severitate a bolii:

- Astm Bronşic.
  Adulţi şi adolescenţi peste 12 ani: O priză dimineaţa şi una seara (24 micrograme formoterol fumarat pe zi). În cazuri severe, până la maxim două prize dimineaţa şi două seara (48 micrograme formoterol fumarat pe zi). Doza maximă zilnică este de 4 prize (48 micrograme formoterol fumarat pe zi).
- Bronhopneumopatie cronică obstructivă
  Adulţi peste 18 ani: O priză dimineaţa şi una seara (24 micrograme formoterol fumarat pe zi).
  Pacienţii nu trebuie să folosească inhalatorul mai mult de 3 luni de la data eliberării din farmacie!

Durata: Tratamentul se administrează pe termen lung, în funcţie de eficacitate (stabilită în principal prin gradul de ameliorare a simptomelor şi/sau reducerii numărului de exacerbări).

VI. Monitorizarea tratamentului:

Monitorizarea pacientului se face la 1 - 3 luni de la debutul medicaţiei pentru a evalua eficacitatea acesteia, dar şi tehnica inhalatorie adecvată, ulterior cel puţin anual.

VII. Întreruperea tratamentului:

a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul.
b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei, reacţiilor adverse sau efectului insuficient.

VIII. Contraindicaţii:

- Hipersensibilitate la fumarat de formoterol sau la oricare dintre excipienţi
- Tulburări majore de ritm cardiac
- Bronhospasm paradoxal Hipokaliemie
- Tratament cu IMAO, antidepresive triciclice sau blocanţii beta-adrenergici
- În timpul sarcinii, în special în primele 3 luni.

IX. Prescriptori:

a. Pentru astmul bronşic: tratamentul se iniţiază de medicii în specialitatea pneumologie, alergologie, pediatrie sau medicină internă şi poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală,
b. Pentru BPOC: tratamentul se iniţiază de medicii în specialitatea pneumologie, medicină internă şi poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

DCI: INDACATEROLUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 256, cod (R03AC18): DCI INDACATEROLUM

Definiţie

Bronopneumonia obstructivă cronică se caracterizează prin obstrucţia căilor aeriene care este de regulă progresivă, nu este complet reversibilă şi nu se modifică marcat în decursul mai multor luni.

1. Indicaţii:

Indacaterolum este indicat ca tratament bronhodilatator de întreţinere, pentru ameliorarea simptomelor la pacienţii adulţi cu boală pulmonară obstructivă cronică

2. Criterii de includere a pacienţilor

Diagnosticul de bronhopneumonie cronică obstructiva

1. Clinic

a. Tuse
   - cronică: minim trei luni pe an, doi ani consecutiv = diagnostic de bronşită cronică,
   - deseori productivă, cu spută mucoasă şi uneori mucopurulentă
   - predominant matinală ("toaleta bronşică")

b. Dispnee
   - simptomul central în BPOC
   - apare iniţial la eforturi mari: alergat, cărat greutăţi mari, muncă fizică grea;
   - pacientul nu mai poate face aceleaşi eforturi ca persoanele de aceeaşi vârstă cu el

c. Examenul fizic
   - obezitate sau hipoponderalitate
   - semne de obstrucţie: expir prelungit (durata ascultătorie a expirului este egală sau mai lungă decât a inspirului), raluri sibilante şi ronflante, expir cu buzele ţuguiate
   - semne de hiperinflaţie: torace "în butoi" (diametru anteroposterior mărit),
   - hipersonoritate la percuţie, diminuarea murmurului vezicular, atenuarea zgomotelor cardiace
   - semne de cord pulmonar cronic: galop drept, edeme gambiere (până la anasarcă),
   - hepatomegalie de stază, jugulare turgescente
   - semne de insuficienţă respiratorie: cianoză centrală, flapping tremor, alterarea stării de conştienţă

2. Spirometric

Obstrucţia căilor aeriene este definită ca:

- VEMS < 80% din valoarea prezisă şi
- VEMS/CVF < 70% din valoarea prezisă
- VEMS - volum expirator maxim în prima secundă
- CVF - capacitate vitală forţată

3. Iniţierea tratamentului şi doze

Indacaterolum este indicat ca tratament bronhodilatator de întreţinere. Întrucât schema terapeutică cu indacaterolum este mai ieftină decât cea cu tiotropiu, la pacienţii naivi care nu au fost trataţi anteriori cu beta2 adrenergice şi antimuscarinice cu durata foarte lungă de acţiune, tratamentul se iniţiază cu indacaterolum, iar doza recomandată reprezintă inhalarea conţinutului unei capsule de 150 micrograme, o dată pe zi, utilizând inhalatorul. Doza trebuie crescută numai la recomandarea medicului. O doză de 300 micrograme, o dată pe zi, este recomandată în special la pacienţii cu BPOC severă. Doza maximă recomandată este de 300 micrograme, o dată pe zi.

4. Monitorizarea tratamentului

Se face pe baza semnelor clinice şi spirometrie

5. Întreruperea tratamentului

- Apariţia semnelor de hipersensibilitate: reacţii alergice, angioedem (inclusive dificultăţi la respiraţie sau înghiţire, umflare a limbii, buzelor şi feţei), urticarie sau erupţii cutanate
- Bronhospasm paradoxal
- Agravarea bolii
- Apariţia efector sistemice.
- Apariţia efector cardiovasculare: creşterea alurii ventriculare, a tensiunii arteriale, semen EKG (aplatizarea undei T, prelungirea intervalului QT, subdenivelarea segmentului QT
- Hipokaliemie semnificativă care pot genera reacţii cardiovasculare
- Hiperglicemie semnificativă în special la pacienţii cu diabet zaharat.

6. Prescriptori

Iniţierea se va face de către medicii din specialitatea pneumologie, alergologie, medicină internă iar continuarea se poate face şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medical.

DCI: COMBINAŢII (INDACATEROLUM + GLICOPIRONIUM)

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 257, cod (R03AL04): DCI COMBINAŢII (INDACATEROLUM + GLICOPIRONIUM)

I. Indicaţie terapeutică:
BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) pentru tratamentul bronhodilatator de întreţinere pentru ameliorarea simptomelor la pacienţii adulţi

II. Diagnostic:
Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:

- spirometrie cu raport VEMS/CV < 0.70 post-bronhodilatator; la pacienţii cu comorbidităţi VEMS/CV sub limita inferioară a normalului
- istoric de expunere la factori de risc (fumat > 20 PA, inf. resp. recurente, expunere noxe/gaze)
- adult
- simptome respiratorii (evaluate şi cu chestionarul mMRC sau CAT-Tabel 2):
  - dispnee
  - şi/sau tuse cronică
  - şi/sau producţie de spută
  - senzaţie de constricţie toracică
- absenţa criteriilor de astm.

III. Criterii de includere:

1. Vârsta peste 18 ani

2. Diagnostic de BPOC documentat conform criteriilor de mai sus

3. Unul din (Tabel 1):
   a) Grup GOLD B
   - pentru pacienţii cu dispnee persistentă la terapia cu un sigur bronhodilatator cu lungă durată de acţiune (LAMA sau LABA)
   - terapie de primă intenţie la pacienţii cu dispnee severă (evaluată pe scala mMRC de ≥ 2)

   b) Grup GOLD C
   - pacienţii cu profil exacerbator persistent sub monoterapia cu LAMA (conform recomandărilor GOLD studiile clinice au arătat un efect superior în reducerea ratei de exacerbări LAMA versus LABA).
   - înaintea terapiei combinate LABA/ICS pentru pacienţii exacerbatori sub terapia cu LAMA din cauza riscului de pneumonie asociat terapiei ICS

c) Grup GOLD D
- tratament de primă intenţie la pacienţii din grupul D
- tratament alternativ după reevaluarea schemei terapeutice la pacienţii trataţi anterior cu combinaţia LABA/ICS şi/sau LAMA/LABA/ICS

IV. Criterii de excludere:
- Apariţia semnelor de hipersensibilitate: reacţii alergice, angioedem (inclusiv dificultăţi la respiraţie sau înghiţire, umflare a limbii, buzelor şi feţei), urticarie sau erupţie cutanată
- Bronhospasm paradoxal
- Apariţia efectelor sistemice
- Efecte anticolinergice
- apariţia efectelor cardiovasculare: creşterea aliurii ventriculare, a tensiunii arteriale, semn EKG (aplatizarea undei T, prelungirea intervalului QT, subdenivelarea segmentului QT)
- Hipokaliemia semnificativă care poate genera reacţii cardiovasculare
- Hiperglicemia semnificativă în special la pacienţii cu diabet zaharat
- Refuzul pacientului.

V. Tratament:
Doze: Doza recomandată este de indacaterol 85 µg şi glicopironiu 43 µg/capsulă, constând în inhalarea conţinutului unei capsule, o dată pe zi, la aceeaşi oră, utilizând inhalatorul Ultibro Breezhaler.

Durata: Tratamentul se administrează pe termen lung, în funcţie de eficacitate (stabilită în principal prin gradul de ameliorare al dispneei şi/sau reducerii numărului de exacerbări).

VI. Monitorizarea tratamentului:
Monitorizarea pacientului se face la 1 - 3 luni de la debutul medicaţiei pentru a evalua eficacitatea acesteia, dar şi tehnica inhalatorie adecvată, ulterior cel puţin anual.
Eficacitatea medicaţiei este evaluată pe baza evaluării clinice (subiective) a pacientului şi a unor scale de dispnee (CAT sau mMRC) (Tabel 2).
Modificarea parametrilor spirometrici nu contribuie la evaluarea eficienţei tratamentului. Testul de mers de 6 minute ar putea constitui un element suplimentar de evaluare a eficacităţii tratamentului.

VII. Întreruperea tratamentului:
a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul.
b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei, reacţiilor adverse sau efectului insuficient.

VIII. Contraindicaţii:
Hipersensibilitate la substanţele active (indacaterolum sau glicopironium) sau la oricare dintre excipienţi (lactoză monohidrat, stearat de magneziu)

IX. Prescriptori:
Tratamentul se iniţiază de medicii în specialitatea pneumologie sau medicină internă şi poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Tabel Nr. 1

A. Clasificarea BPOC în grupuri GOLD

- Grupul A: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 şi/sau CAT < 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)
- Grupul B: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 şi/sau CAT > 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)
- Grupul C: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 şi/sau CAT < 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)
- Grupul D: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 şi/sau CAT > 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

Note:
BronhoPneumonia Obstructivă Cronică (BPOC) este o boală obişnuită ce poate fi prevenită/tratată, caracterizată prin simptome respiratorii persistente, limitarea fluxului de aer, datorate anomaliilor de căi aeriene/alveolare, ca urmare a expunerii îndelungate la noxe particulate sau gaze.

VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) folosit pentru diagnostic, prognostic şi evaluarea spirometrică GOLD pe clasele 1 - 4 este cel măsurat postbronhodilatator (i.e. la 20 - 30 minute după administrarea a 400 µg salbutamol inhalator, de preferinţă printr-o cameră de inhalare).

Exacerbarea este definită ca o agravare acută a simptomatologiei respiratorii din BPOC care determină terapia adiţională specifică.

Exacerbare severă este definită prin una din:
- spitalizare continuă pentru exacerbare BPOC
- prezentare la camera de gardă/UPU pentru exacerbare BPOC

Terapia de întreţinere cu bronhodilatatoare de lungă durată trebuie iniţiată cât mai curând posibil, înainte de externarea din spital.
- LAMA (Long Acting Muscarinic Antagonist) = Anticolinergic cu durată lungă de acţiune
- LABA (Long Acting β2-agonist) = β2-agonist cu durată lungă de acţiune
- ICS (Inhaled Corticosteroid) = Corticosteroid inhalator

Tabel Nr. 2

Scala mMRC pentru măsurarea dispneei

Grad	Descriere
0	Am respiraţie grea doar la efort mare

1	Am respiraţie grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc o pantă lină
2	Merg mai încet decât alţi oameni de vârsta mea pe teren plat datorită respiraţiei grele, sau trebuie să mă opresc din cauza respiraţiei grele când merg pe teren plat în ritmul meu
3	Mă opresc din cauza respiraţiei grele după ce merg aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat
4	Respiraţia grea nu îmi permite să ies din casă, sau am respiraţie grea când mă îmbrac sau mă dezbrac

Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potriveşte cel mai bine situaţiei sale.
Unii pacienţi folosesc diferiţi termeni pentru respiraţie grea: respiraţie îngreunată, respiraţie dificilă, sufocare, oboseală etc.

A. Scala CAT pentru evaluarea simptomelor

Pentru fiecare întrebare se marchează cu X cifra/celula care descrie cel mai bine starea			
EXEMPLU: Mă simt foarte bine		Mă simt foarte rău	SCOR
Nu tuşesc niciodată	0 1 2 3 4 5	Pieptul meu este plin de mucus/secreţii	
Nu am secreţii/mucus	0 1 2 3 4 5	Îmi simt pieptul foarte încărcat	
Nu îmi simt pieptul încărcat deloc	0 1 2 3 4 5	Obosesc atunci când urc o pantă sau urc scările	
Nu obosesc atunci când urc o pantă sau urc scările	0 1 2 3 4 5	Mă simt foarte limitat în desfăşurarea activităţilor casnice	
Nu sunt deloc limitat în desfăşurarea activităţilor casnice	0 1 2 3 4 5	Nu mă simt încrezător să plec de acasă din cauza condiţiei mele pulmonare	
Sunt încrezător să plec de acasă în ciuda condiţiei mele pulmonare	0 1 2 3 4 5	Nu pot dormi din cauza condiţiei mele pulmonare	
Am multă energie	0 1 2 3 4 5	Nu am energie deloc	
		Scorul Total	

DCI: COMBINAȚII (ACLIDINIUM BROMIDUM + FORMOTEROLUM FUMARAT)

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 258, cod (R03AL05): DCI COMBINAȚII (ACLIDINIUM BROMIDUM + FORMOTEROLUM FUMARAT)

I. Indicaţie terapeutică:
BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) pentru ameliorarea simptomelor, ca tratament bronhodilatator de întreţinere

II. Diagnostic:
Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:
- spirometrie cu raport VEMS / CV < 0.70 post-bronhodilatator; la pacienţii cu comorbidităţi VEMS/CV sub limita inferioară a normalului
- istoric de expunere la factori de risc (fumat > 20 PA, inf. resp. recurente, expunere noxe/gaze)
- adult
- simptome respiratorii (evaluate şi cu chestionarul mMRC sau CAT-anexa 2):
  - dispnee
  - şi/sau tuse cronică
  - şi/sau producţie de spută
  - constricţie toracică
- absenţa criteriilor de astm

III. Criterii de includere:

1. Vârsta peste 18 ani

2. Diagnostic de BPOC documentat conform criteriilor de mai sus

3. Unul din (anexa 1):

a) Grup GOLD B
- pentru pacienţii cu dispnee persistentă la terapia cu un sigur bronhodilatator cu lungă durată de acţiune (LAMA sau LABA)
- terapie de primă intenţie la pacienţii cu dispnee severă (evaluată pe scala mMRC de ≥ 2)

b) Grup GOLD C
- pacienţii cu profil exacerbator persistent sub monoterapia cu LAMA (conform recomandărilor GOLD studiile clinice au arătat un efect superior în reducerea ratei de exacerbări LAMA versus LABA).
- înaintea terapiei combinate LABA/ICS pentru pacienţii exacerbatori sub terapia cu LAMA din cauza riscului de pneumonie asociat terapiei ICS

c) Grup GOLD D
- tratament de primă intenţie la pacienţii din grupul D

- tratament alternativ după reevaluarea schemei terapeutice la pacienţii trataţi anterior cu combinaţia LABA/ICS şi/sau LAMA/LABA/ICS

IV. Criterii de excludere:
- Intoleranţă la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi.
- Refuzul pacientului.

V. Tratament:
Doze: Doza uzuală este de 1 doză (340 mcg aclidiniu/12 mcg fomoterol), de două ori pe zi, administrată pe cale inhalatorie, la interval de 12 ore

Durata: Tratamentul se administrează pe termen lung, în funcţie de eficacitate (stabilită în principal prin gradul de ameliorare al dispneei şi/sau reducerii numărului de exacerbări).

VI. Monitorizarea tratamentului:
Monitorizarea pacientului se face la 1 - 3 luni de la debutul medicaţiei pentru a evalua eficacitatea acesteia, dar şi tehnica inhalatorie adecvată, ulterior cel puţin anual. Eficacitatea medicaţiei este evaluată pe baza evaluării subiective a pacientului şi a unor scale de dispnee (CAT sau mMRC) (anexa 2). Modificarea parametrilor spirometrici nu contribuie la evaluarea eficienţei tratamentului. Testul de mers de 6 minute ar putea constitui un element suplimentar de evaluare a eficacităţii.

VII. Întreruperea tratamentului:
a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul.
b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei, reacţiilor adverse sau efectului insuficient

VIII. Contraindicaţii:
Hipersensibilitate la lactoză sau la una din cele două substanţe active

IX. Prescriptori:
Tratamentul se iniţiază de medicii în specialitatea pneumologie sau medicină internă şi poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Anexa nr. 1

Clasificarea BPOC în grupuri GOLD

- Grupul A: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 şi/sau CAT < 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)
- Grupul B: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 şi/sau CAT > 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)

- Grupul C: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 şi/sau CAT < 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)
- Grupul D: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 şi/sau CAT > 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

Note:
BronhoPneumonia Obstructivă Cronică (BPOC) este o boală obişnuită ce poate fi prevenită/tratată, caracterizată prin simptome respiratorii persistente, limitarea fluxului de aer, datorate anomaliilor de căi aeriene/alveolare, ca urmare a expunerii îndelungate la noxe particulate sau gaze.

VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) folosit pentru diagnostic, prognostic şi evaluarea spirometrică GOLD pe clasele 1 - 4 este cel măsurat postbronhodilatator (i.e. la 20 - 30 minute după administrarea a 400 μg salbutamol inhalator, de preferinţă printr-o cameră de inhalare).

Exacerbarea este definită ca o agravare acută a simptomatologiei respiratorii din BPOC care determină terapia adiţională specifică.

Exacerbare severă este definită prin una din:
- spitalizare continuă pentru exacerbare BPOC
- prezentare la camera de gardă / UPU pentru exacerbare BPOC

Terapia de întreţinere cu bronhodilatatoare de lungă durată trebuie iniţiată cât mai curând posibil, înainte de externarea din spital.
- LAMA (Long Acting Muscarinic Antagonist) = Anticolinergic cu durată lungă de acţiune
- LABA (Long Acting Beta2-agonist) = Beta2-agonist cu durată lungă de acţiune
- ICS (Inhaled Corticosteroid) = Corticosteroid inhalator

Anexa nr. 2

Scala CAT pentru evaluarea simptomelor

Pentru fiecare întrebare se marchează cu X cifra/celula care descrie cel mai bine starea			
EXEMPLU: Mă simt foarte bine		**Mă simt foarte rău**	**SCOR**
Nu tuşesc niciodată	0 1 2 3 4 5	Pieptul meu este plin de mucus/secreţii	
Nu am secreţii/mucus	0 1 2 3 4 5	Îmi simt pieptul foarte încărcat	
Nu îmi simt pieptul încărcat deloc	0 1 2 3 4 5	Obosesc atunci când urc o pantă sau urc scările	
Nu obosesc atunci când urc o pantă sau urc scările	0 1 2 3 4 5	Mă simt foarte limitat în desfăşurarea activităţilor casnice	
Nu sunt deloc limitat în desfăşurarea activităţilor casnice	0 1 2 3 4 5	Nu mă simt încrezător să plec de acasă din cauza condiţiei mele pulmonare	
Sunt încrezător să plec de acasă în ciuda condiţiei mele pulmonare	0 1 2 3 4 5	Nu pot dormi din cauza condiţiei mele pulmonare	
Am multă energie	0 1 2 3 4 5	Nu am energie deloc	
		Scorul Total	

Scala mMRC pentru măsurarea dispneei

Grad	Descriere
0	Am respiraţie grea doar la efort mare
1	Am respiraţie grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc o pantă lină
2	Merg mai încet decât alţi oameni de vârsta mea pe teren plat datorită respiraţiei grele, sau trebuie să mă opresc din cauza respiraţiei grele când merg pe teren plat în ritmul meu
3	Mă opresc din cauza respiraţiei grele după ce merg aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat
4	Respiraţia grea nu îmi permite să ies din casă, sau am respiraţie grea când mă îmbrac sau mă dezbrac

Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potriveşte cel mai bine situaţiei sale.
Unii pacienţi folosesc diferiţi termeni pentru respiraţie grea: respiraţie îngreunată, respiraţie dificilă, sufocare, oboseală etc.

DCI: COMBINAŢII (TIOTROPIUM + OLODATEROLUM)

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 259, cod (R03AL06): DCI COMBINAŢII (TIOTROPIUM + OLODATEROLUM)

I. Indicaţie terapeutică:
BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) pentru ameliorarea simptomelor, ca tratament bronhodilatator de întreţinere

II. Diagnostic:
Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:
- spirometrie cu raport VEMS/CV < 0.70 post-bronhodilatator; la pacienţii cu comorbidităţi VEMS/CV sub limita inferioară a normalului
- istoric de expunere la factori de risc (fumat > 20 PA, inf. resp. recurente, expunere noxe/gaze)
- adult
- simptome respiratorii (evaluate şi cu chestionarul mMRC sau CAT - Tabel nr. 2):
- dispnee
- şi/sau tuse cronică
- şi/sau producţie de spută
- constricţie toracică
- absenţa criteriilor de astm

III. Criterii de includere:

1. Vârsta peste 18 ani

2. Diagnostic de BPOC documentat conform criteriilor de mai sus

3. Unul din (Tabel nr. 1):
   a) Grup GOLD B
   - pentru pacienţii cu dispnee persistentă la terapia cu un sigur bronhodilatator cu lungă durată de acţiune (LAMA sau LABA)
   - terapie de primă intenţie la pacienţii cu dispnee severă (evaluată pe scala mMRC de ≥ 2)

   b) Grup GOLD C
   - pacienţii cu profil exacerbator persistent sub monoterapia cu LAMA (conform recomandărilor GOLD studiile clinice au arătat un efect superior în reducerea ratei de exacerbări LAMA versus LABA).
   - înaintea terapiei combinate LABA/ICS pentru pacienţii exacerbatori sub terapia cu LAMA din cauza riscului de pneumonie asociat terapiei ICS

   c) Grup GOLD D
   - tratament de primă intenţie la pacienţii din grupul D
   - tratament alternativ după reevaluarea schemei terapeutice la pacienţii trataţi anterior cu combinaţia LABA/ICS şi/sau LAMA/LABA/ICS

IV. Criterii de excludere:
- Intoleranţă la Clorura de benzalconiu, Edetat disodic, Acid clorhidric 1M (pentru ajustarea nivelului de pH) sau la unul din medicamentele active.

- Refuzul pacientului.

V. Tratament:
Doze: Doza recomandată este de 5 mcg tiotropiu şi 5 mcg olodaterol, administrată sub forma a două pufuri eliberate din inhalatorul Respimat, o dată pe zi, la aceeaşi oră.
Durata: Tratamentul se administrează pe termen lung, în funcţie de eficacitate (stabilită în principal prin gradul de ameliorare al dispneei şi/sau reducerii numărului de exacerbări).

VI. Monitorizarea tratamentului:
Monitorizarea pacientului se face la 1 - 3 luni de la debutul medicaţiei pentru a evalua eficacitatea acesteia, dar şi tehnica inhalatorie adecvată, ulterior cel puţin anual. Eficacitatea medicaţiei este evaluată pe baza evaluării subiective a pacientului şi a unor scale de dispnee (CAT sau mMRC) (Tabel nr. 2). Modificarea parametrilor spirometrici nu contribuie la evaluarea eficienţei tratamentului. Testul de mers de 6 minute ar putea constitui un element suplimentar de evaluare a eficacităţii.

VII. Întreruperea tratamentului:
a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul.
b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei, reacţiilor adverse sau efectului insuficient

VIII. Contraindicaţii:
Hipersensibilitate la tiotropiu sau olodaterol sau la oricare dintre excipienţi

IX. Prescriptori:
Tratamentul se iniţiază de medicii în specialitatea pneumologie sau medicină internă şi poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Tabel nr. 1

Clasificarea BPOC în grupuri GOLD

- Grupul A: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 şi/sau CAT < 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)
- Grupul B: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 şi/sau CAT > 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)
- Grupul C: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 şi/sau CAT < 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)
- Grupul D: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 şi/sau CAT > 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

Note:
BronhoPneumonia Obstructivă Cronică (BPOC) este o boală obişnuită ce poate fi prevenită/tratată, caracterizată prin simptome respiratorii persistente, limitarea fluxului de aer, datorate anomaliilor de căi aeriene/alveolare, ca urmare a expunerii îndelungate la noxe particulate sau gaze.

VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) folosit pentru diagnostic, prognostic şi evaluarea spirometrică GOLD pe clasele 1 - 4 este cel măsurat postbronhodilatator (i.e. la 20 - 30 minute după administrarea a 400 µg salbutamol inhalator, de preferinţă printr-o cameră de inhalare).

Exacerbarea este definită ca o agravare acută a simptomatologiei respiratorii din BPOC care determină terapia adiţională specifică.

Exacerbare severă este definită prin una din:
- spitalizare continuă pentru exacerbare BPOC
- prezentare la camera de gardă/UPU pentru exacerbare BPOC

Terapia de întreţinere cu bronhodilatatoare de lungă durată trebuie iniţiată cât mai curând posibil, înainte de externarea din spital.
- LAMA (Long Acting Muscarinic Antagonist) = Anticolinergic cu durată lungă de acţiune
- LABA (Long Acting β2-agonist) = β2-agonist cu durată lungă de acţiune
- ICS (Inhaled Corticosteroid) = Corticosteroid inhalator

Tabel Nr. 2

Scala CAT pentru evaluarea simptomelor

Pentru fiecare întrebare se marchează cu X cifra/celula care descrie cel mai bine starea			
EXEMPLU: Mă simt foarte bine		Mă simt foarte rău	SCOR
Nu tușesc niciodată	0 1 2 3 4 5	Pieptul meu este plin de mucus/secreţii	
Nu am secreţii/mucus	0 1 2 3 4 5	Îmi simt pieptul foarte încărcat	
Nu îmi simt pieptul încărcat deloc	0 1 2 3 4 5	Obosesc atunci când urc o pantă sau urc scările	
Nu obosesc atunci când urc o pantă sau urc scările	0 1 2 3 4 5	Mă simt foarte limitat în desfășurarea activităţilor casnice	
Nu sunt deloc limitat în desfășurarea activităţilor casnice	0 1 2 3 4 5	Nu mă simt încrezător să plec de acasă din cauza condiţiei mele pulmonare	
Sunt încrezător să plec de acasă în ciuda condiţiei mele pulmonare	0 1 2 3 4 5	Nu pot dormi din cauza condiţiei mele pulmonare	
Am multă energie	0 1 2 3 4 5	Nu am energie deloc	
		Scorul Total	

Scala mMRC pentru măsurarea dispneei

Grad	Descriere
0	Am respiraţie grea doar la efort mare
1	Am respiraţie grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc o pantă lină
2	Merg mai încet decât alţi oameni de vârsta mea pe teren plat datorită respiraţiei grele, sau trebuie să mă opresc din cauza respiraţiei grele când merg pe teren plat în ritmul meu
3	Mă opresc din cauza respiraţiei grele după ce merg aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat
4	Respiraţia grea nu îmi permite să ies din casă, sau am respiraţie grea când mă îmbrac sau mă dezbrac

Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potriveşte cel mai bine situaţiei sale.
Unii pacienţi folosesc diferiţi termeni pentru respiraţie grea: respiraţie îngreunată, respiraţie dificilă, sufocare, oboseală etc.

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 322 cod (R03AL09): DCI BECLOMETASONUM + FORMOTEROLUM + GLICOPIRONIU BROMIDUM

A. Astm

I. Indicație terapeutică

Astmul care nu este controlat de administrarea unui tratament cu corticosteroid inhalator în doză medie-mare asociat cu un beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune, și care a prezentat minimum o exacerbare astmatică în ultimul an.

II. Diagnosticul de astm

Diagnostic de astm conform Ghidului român de management al astmului , Inițiativei Globale pentru Astm (GINA) și Ghidului Societății Respiratorii Europene pentru Diagnosticul Astmului, prin prezența simptomelor de astm şi a minim unul dintre următoarele criterii:

- creșterea VEMS post-bronhodilatator (20-30 minute după administrarea a 400 mcg salbutamol inhalator) cu minimum 200 mL și minimum 12% din valoarea inițială
- variabilitatea PEF de minimum 20% în minimum 3 zile din 7 pe o durată de minimum 2 săptămâni
- fracția de oxid de azot în aerul expirat (FE_{NO}) de minim 50 părți per miliard
- test pozitiv de provocare la metacolină sau histamină (definit prin concentrația de histamină/metacolină < 8 mg/mL sau respectiv doza de metacolină < 200 mcg care determină scăderea VEMS cu 20% față de valoarea inițială)

Diagnosticul poate fi stabilit și anterior, dacă există documentația aferentă.

III. Criterii de includere (toate cele de mai jos):

1. Vârsta peste 18 ani (adulți)
2. Diagnostic de astm documentat anterior (vezi punctul II)
3. Management al astmului optimizat de către medicul specialist care să includă:
   a) tratament cu corticosteroizi inhalatori în doză medie sau mare, conform recomandărilor GINA (vezi punctul 2 din anexa nr 1), în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune timp de minimum 3 luni
   b) tehnică inhalatorie corectă și aderență la tratament confirmată de medicul curant
   c) managementul corect al comorbidităţilor (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice, apnee în somn etc.) sau altor condiții (fumatul de țigarete);
4. Una sau mai multe exacerbări severe în ultimul an, apărută după minimum 3 luni de tratament conform punctului 3a) de mai sus.

IV. Criterii de excludere:

1. Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți
2. Refuzul pacientului.
3. În cazul sarcinii și alăptării există o contraindicație relativă, fiind necesară evaluarea individuală a raportului risc-beneficiu

V. Tratament

Beclometasonum + Formoterolum + Glicopironiu 87µg / 5µg / 9µg, 2 doze x 2/zi pe cale inhalatorie.

Durata tratamentului este pe termen lung, în funcție de eficacitate (reducerea dispneei și a numărului de exacerbări) și de efectele secundare. Ajustarea tratamentului anti-astmatic se face la fiecare 3 luni (vezi monitorizare).

VI. Monitorizarea tratamentului

Monitorizarea pacientului se face inițial la 1-3 luni de la debutul tratamentului și ulterior la intervale alese de medicul specialist, cel puțin anual. Monitorizarea constă în evaluarea aderenței la tratament, tehnicii inhalatorii, gradului de control al astmului (inclusiv prin chestionare de tipul Asthma Control Test și Asthma Control Questionnaire - vezi punctul 3 din anexa nr 1), frecvenței și severității exacerbărilor și a funcției pulmonare (prin spirometrie).

Monitorizarea efectelor adverse este de asemenea necesară.

Ajustarea tratamentului anti-astmatic se face la fiecare 3 luni conform recomandărilor internaționale (Inițiativa Globală pentru Astm, GINA). În cazul obținerii unui control bun al astmului, cu absența exacerbărilor în ultimul an, se poate coborî o treaptă terapeutică, respectiv trecerea pe o combinație dublă CSI/BADLA în doze similare.

VII. Întreruperea tratamentului

1. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul
2. Decizia medicului de a întrerupe tratamentul datorită reacțiilor adverse sau a absenței beneficiului.
3. Decizia medicului de a întrerupe tratamentul conform recomandărilor internaționale de reducere a tratamentului în cazul obținerii controlului astmului.

În toate cazurile se recomandă continuarea tratamentului cu o combinație dublă CSI/BADLA în doze corespunzătoare pentru a evita pierderea controlului astmului și apariția exacerbărilor.

VIII. Contraindicații

Intoleranța la oricare din componentele medicației (substanțe active sau excipienți)

IX. Medici prescriptori

Tratamentul este inițiat de medicul cu specialitatea pneumologie, alergologie și imunologie clinică sau medicină internă și poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată de către medicul specialist în scrisoarea medicală.

ANEXA NR. 1

1. Definiții și abrevieri

Exacerbarea astmatică este definită prin agravarea simptomelor de astm dincolo de nivelul obișnuit, și care necesită o modificare a tratamentului anti-astmatic.

Exacerbarea astmatică severă este definită printr-una din următoarele:

- cură de corticoterapie sistemică
- prezentare de urgență la UPU
- spitalizare de urgență

CSI = corticosteroid inhalator
BADLA = beta-agonist inhalator cu durată lungă de acțiune
ACT = Asthma Control Test
ACQ = Asthma Control Questionnaire

2. Dozele zilnice mici, medii și mari de corticosteroizi inhalatori

Adulți (> 18 ani)			
Medicament	Doza zilnică (mcg)		
	Mică	Medie	Mare
Beclometazonă dipropionat (CFC)	200 - 500	500 - 1000	≥ 1000
Beclometazonă dipropionat (HFA)	100 - 200	200 - 400	≥ 400
Budesonidă (DPI)	200 - 400	400 - 800	≥ 800
Ciclesonidă (HFA)	80 - 160	160 - 320	≥ 320
Fluticazonă furoat (DPI)	100	n/a	200
Fluticazonă propionat (DPI)	100 - 250	250 - 500	≥ 500
Fluticazonă propionat (HFA)	100 - 250	250 - 500	≥ 500
Mometazonă furoat	110 - 220	220 - 440	≥ 440
Triamcinolon acetonid	400 - 1000	1000 - 2000	≥ 2000

3. Chestionare folosite pentru măsurarea controlului astmului

a. Testul de Control al Astmului (Asthma Control Test, ACT™)

1. În ultimele 4 săptămâni, cât de mult timp v-a împiedicat astmul să faceți la fel de multe lucruri ca de obicei la serviciu, la scoală sau acasă?				
Tot timpul	Majoritatea timpului	O parte din timp	Puţin timp	Niciodată
1	2	3	4	5
2. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați avut dificultăți de respirație?				
Mai mult de o dată pe zi	O dată pe zi	De 3 - 6 ori pe săptămână	O dată sau de două ori pe săptămână	Deloc
1	2	3	4	5
3. În ultimele 4 săptămâni, cât de des v-ați trezit în timpul nopții sau mai devreme decât de obicei dimineața, din cauza simptomelor astmului dvs. (respirație șuierătoare, tuse, respirație dificilă, apăsare sau durere în piept)?				
4 sau mai multe nopți pe săptămână	2 - 3 nopți pe săptămână	O dată pe săptămână	O dată sau de două ori	Deloc
1	2	3	4	5
4. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați utilizat medicația de criză, prin inhalator sau nebulizator (de exemplu Salbutamol, Ventolin®, Seretide®, Berotec® sau Becotide®)?				
De 3 sau mai multe ori pe zi	De 1 sau 2 ori pe zi	De 2 sau 3 ori pe săptămână	O dată pe săptămână sau mai puţin	Deloc
1	2	3	4	5
5. Cum aţi evalua controlul pe care l-ați avut asupra astmului dvs. în ultimele 4 săptămâni?				
Nu a fost controlat deloc	Slab controlat	Oarecum controlat	Bine controlat	Controlat pe deplin
1	2	3	4	5

Scorul este calculat prin însumarea scorurilor pentru fiecare dintre cele 5 întrebări., fiind astfel între 5 și 25 de puncte. Un scor mai mic de 20 de puncte este considerat astm necontrolat.

b. Chestionarul de Control al Astmului (ACQ-6®)

1. În ultimele 7 zile, cât de des v-ați trezit, în medie, noaptea, din cauza astmului?	0 1 2 3 4 5 6	Niciodată Rareori De puține ori De câteva ori De multe ori De foarte multe ori Nu am putut să dorm din cauza astmului
2. În ultimele 7 zile, cât de grave au fost, în medie, simptomele dvs. de astm, când v-ați trezit dimineața?	0 1 2 3 4 5 6	Nu am avut simptome Simptome foarte slabe Simptome slabe Simptome moderate Simptome destul de grave Simptome grave Simptome foarte grave
3. În ultimele 7 zile, cât de limitat/ă ați fost, în general, în activitățiledvs. din cauza astmului?	0 1 2 3 4 5 6	Deloc limitat/ă Foarte puțin limitat/ă Puțin limitat/ă Moderat limitat/ă Foarte limitat/ă Extrem de limitat/ă Total limitat/ă
4. În ultimele 7 zile, câtă lipsă de aer ați simțit, în general, din cauzaastmului?	0 1 2 3 4 5 6	Deloc Foarte puțină Puțină Moderată Destul de multă Multă Foarte multă
5. În ultimele 7 zile, cât timp ați avut, în general, un hârâit în piept?	0 1 2 3 4 5 6	Niciodată Rareori Puțin timp O perioadă moderată de timp Mult timp Cea mai mare parte din timp Tot timpul
6. În ultimele 7 zile, câte pufuri/inhalații cu bronhodilatator cu acțiune pe termen scurt (ex. Ventolin/Bricanyl) ați folosit, în medie, în fiecarezi? (Dacă nu sunteți sigur/ă cum să răspundeți la această întrebare, vă rugăm să cereți ajutor)	0 1 2 3 4 5 6	Deloc 1 - 2 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 3 - 4 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 5 - 8 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 9 - 12 pufuri/inhalații în cele mai multezile 13 - 16 pufuri/inhalații în cele mai multezile Mai mult de 16 pufuri/inhalații în cele mai multe zile

Scorul total este calculat prin media scorurilor individuale la cele 6 întrebări. Un scor mai mare sau egal cu 1,5 este considerat astm necontrolat.

B. BPOC

I. Indicație terapeutică

Bronhopneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) cu răspuns insuficient la tratamentul combinat cu CSI/BADLA sau AMDLA/BADLA

II. Diagnosticul

Diagnostic de BPOC conform GOLD

- Vârsta peste 18 ani (de obicei > 40 ani)
- Spirometrie cu disfuncție ventilatorie obstructivă definită prin raport VEMS/CV post-bronhodilatator < 0,7 sau < limita inferioară a normalului conform standardului GLI
- Prezența a cel puțin unui factor de risc pentru apariția BPOC: fumat de țigarete (de obicei peste 20 pachete-an), expunere profesională la pulberi/gaze, poluare de interior prin arderea de biomasă, deficit de alfa-1 antitripsină. În cazuri excepționale, diagnosticul de BPOC poate fi stabilit și în absența unui factor de risc mai sus menționat.
- Simptome respiratorii (dispnee) prezente
- Absența criteriilor de astm ca boală dominantă

III. Criterii de includere (toate cele de mai jos)

1. Vârsta > 18 ani (de obicei > 40 ani)
2. Diagnostic de BPOC conform criteriilor de mai sus,
3. Sub tratament cu o terapie inhalatorie dublă: corticosteroid inhalator / beta2-agonist inhalator cu durată lungă de acțiune (CSI/BADLA) sau anti-muscarinic inhalator cu durată lungă de acțiune / beta2-agonist cu durată lungă de acțiune (AMDLA/BADLA) (vezi criteriul 5 pentru durata tratamentului cu o terapie inhalatorie dublă)
4. Tehnică inhalatorie corectă și aderență bună la tratament
5. Criteriu de boală necontrolată (unul din):
   a. Dispnee persistentă (MMRC > 1 sau CAT > 10 – vezi punctul 2 din Anexa 2) sub tratament cu o combinație CSI/BADLA după minim 3 luni de la debutul tratamentului
   b. 2 exacerbări moderate sau 1 exacerbare cu spitalizare în ultimul an, apărute sub tratament cu o combinație CSI/BADLA sau AMDLA/BADLA, DUPĂ minimum 3 luni de la debutul acestui tratament

IV. Criterii de excludere

1. Intoleranță la oricare din substanțele active sau la excipienți
2. Refuzul pacientului
3. În cazul sarcinii și alăptării există o contraindicație relativă, fiind necesară evaluarea individuală a raportului risc-beneficiu

V. Tratament

Beclometasonum + Formoterolum + Glicopironiu 87µg / 5µg / 9µg 2 doze x 2/zi pe cale inhalatorie.

Durata tratamentului este pe termen lung, în funcție de eficacitate (reducerea dispneei și a numărului de exacerbări) și de efectele secundare.

VI. Monitorizarea tratamentului

Monitorizarea pacientului se face inițial la 1-3 luni de la debutul tratamentului și ulterior la intervale alese de medicul specialist, cel puțin anual. Monitorizarea constă în evaluarea aderenței la tratament, tehnicii inhalatorii, intensității simptomelor (în special dispneea), frecvenței și severității exacerbărilor și a funcției pulmonare (prin spirometrie). Evaluarea toleranței la efort prin testul de mers de 6 minute poate constitui un element suplimentar de monitorizare. Monitorizarea efectelor adverse este necesară, și mai ales a pneumoniei, cunoscut ca efect advers al corticosteroizilor inhalatori în BPOC.

VII. Întreruperea tratamentului

1. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul
2. Decizia medicului de a întrerupe tratamentul datorită reacțiilor adverse (de ex. apariția pneumoniei sub tratament), sau a absenței beneficiului.

În ambele cazuri se recomandă continuarea tratamentului cu o combinație dublă (AMDLA/BADLA sau CSI/BADLA în funcție de caracteristicile pacientului) pentru a evita agravarea dispneei și apariția exacerbărilor.

VIII. Contraindicații

Intoleranța la oricare din componentele medicației (substanțe active sau excipienți)

IX. Medici prescriptori

Tratamentul este inițiat de medicul cu specialitatea pneumologie sau medicină internă și poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată de către medicul specialist în scrisoarea medicală.

ANEXA NR. 2

1. Definiții și abrevieri

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este o boală frecventă, ce poate fi prevenită și tratată, și care este caracterizată prin simptome respiratorii persistente și limitarea fluxului aerian. Aceste manifestări sunt datorate anomaliilor căilor aeriene și alveolelor de obicei cauzate de expunere semnificativă la particule sau gaze nocive, și modificate de factori ai gazdei, inclusiv anomalii de dezvoltare a plămânilor. Comorbiditățile semnificative pot avea un impact asupra morbidității și mortalității asociate BPOC.

Exacerbarea BPOC este definită ca agravarea simptomelor respiratorii dincolo de nivelul obișnuit care necesită administrarea unui tratament suplimentar.

Exacerbarea BPOC este definită ca fiind:

- moderată dacă necesită administrarea unui corticosteroid oral și/sau a unui antibiotic
- severă dacă rezultă în spitalizare, prezentare de urgență la Unitatea de Primiri Urgențe sau la medic

BPOC = Bronhopneumopatie obstructivă cronică
CSI = corticosteroid inhalator
BADLA = beta-agonist inhalator cu durată lungă de acțiune
AMDLA = anti-muscarinic inhalator cu durată lungă de acțiune
GLI = Global Lung Initiative, Inițiativa Pulmonară Globală
mMRC = modified Medical Research Council
CAT = COPD Assessment Test, Testul de evaluare a BPOC

2. Scale

A. Scala mMRC pentru măsurarea dispneei

Grad	Descriere
0	Am respiraţie grea doar la efort mare
1	Am respiraţie grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc o pantă lină
2	Merg mai încet decât alţi oameni de vârsta mea pe teren plat datorită respiraţiei grele, sau trebuie să mă opresc din cauza respiraţiei grele când merg pe teren plat în ritmul meu
3	Mă opresc din cauza respiraţiei grele după ce merg aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat
4	Respiraţia grea nu îmi permite să ies din casă,sau am respiraţie grea când mă îmbrac sau mă dezbrac

Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potriveşte cel mai bine situaţiei sale. Unii pacienţi folosesc diferiţi termeni pentru respiraţie grea: respiraţie îngreunată, respiraţie dificilă, sufocare, oboseală etc.

B. Scala CAT pentru evaluarea simptomelor în BPOC

Pentru fiecare întrebare se marchează cu X cifra care descrie cel mai bine starea dumneavoastră			
EXEMPLU: Mă simt foarte bine		EXEMPLU: Mă simt foarte rău	SCOR
Nu tușesc niciodată	0 1 2 3 4 5	Pieptul meu este plin de mucus/secreții	
Nu am secreții/mucus	0 1 2 3 4 5	Imi simt pieptul foarte încărcat	
Nu imi simt pieptul încărcat deloc	0 1 2 3 4 5	Obosesc atunci când urc o pantă sau urc scarile	
Nu obosesc atunci când urc o pantă sau urc scarile	0 1 2 3 4 5	Mă simt foarte limitat în desfășurarea activităților casnice	
Nu sunt deloc limitat în desfășurarea activităților	0 1 2 3 4 5	Nu mă simt încrezător să plec de acasă din cauza	
Sunt încrezător să plec de acasă în ciuda condiției mele	0 1 2 3 4 5	Nu pot dormi din cauza condiției mele pulmonare	
Am multă energie	0 1 2 3 4 5	Nu am energie deloc	
Scorul Total			

Scorul total se calculează prin însumarea scorurilor individuale pentru fiecare item.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 323 cod (R03AL11): DCI FORMOTEROLUM+GLICOPIRONIUM+BUDESONIDUM

I. Indicație terapeutică

Bronhopneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) cu răspuns insuficient la tratamentul combinat cu CSI/BADLA sau AMDLA/BADLA

II. Diagnosticul

Diagnostic de BPOC conform GOLD

- Vârsta peste 18 ani (de obicei > 40 ani)
- Spirometrie cu disfuncție ventilatorie obstructivă definită prin raport VEMS/CV post-bronhodilatator < 0,7 sau < limita inferioară a normalului conform standardului GLI
- Prezența a cel puțin unui factor de risc pentru apariția BPOC: fumat de țigarete (de obicei peste 20 pachete-an), expunere profesională la pulberi/gaze, poluare de interior prin arderea de biomasă, deficit de alfa-1 antitripsină. În cazuri excepționale, diagnosticul de BPOC poate fi stabilit și în absența unui factor de risc mai sus menționat.
- Simptome respiratorii (dispnee) prezente
- Absența criteriilor de astm ca boală dominantă

III. Criterii de includere (toate cele de mai jos)

1. Vârsta > 18 ani (de obicei > 40 ani)
2. Diagnostic de BPOC conform criteriilor de mai sus,
3. Sub tratament cu o terapie inhalatorie duală: corticosteroid inhalator / beta2-agonist inhalator cu durată lungă de acțiune (CSI/BADLA) sau anti-muscarinic inhalator cu durată lungă de acțiune / beta2-agonist cu durată lungă de acțiune (AMDLA/BADLA) (vezi criteriul 5 pentru durata tratamentului cu o terapie inhalatorie duală)
4. Tehnică inhalatorie corectă și aderență bună la tratament
5. Criteriu de boală necontrolată (unul din):
   a. Dispnee persistentă (MMRC > 1 sau CAT > 10, vezi punctul 2 din Anexa) sub tratament cu o combinație CSI/BADLA după minim 3 luni de la debutul tratamentului

   b. 2 exacerbări moderate sau 1 exacerbare cu spitalizare în ultimul an, apărute sub tratament cu o combinație CSI/BADLA sau AMDLA/BADLA, DUPĂ minimum 3 luni de la debutul acestui tratament

IV. Criterii de excludere

1. Intoleranță la oricare din substanțele active sau la excipienți
2. Refuzul pacientului
3. În cazul sarcinii și alăptării există o contraindicație relativă, fiind necesară evaluarea individuală a raportului risc-beneficiu

V. Tratament

Formoterolum + Glicopironium + Budesonidum 5µg / 7,2µg / 160µg 2 doze x 2/zi pe cale inhalatorie.

Durata tratamentului este pe termen lung, în funcție de eficacitate (reducerea dispneei și a numărului de exacerbări) și de efectele secundare.

VI. Monitorizarea tratamentului

Monitorizarea pacientului se face inițial la 1-3 luni de la debutul tratamentului și ulterior la intervale alese de medicul specialist, cel puțin anual. Monitorizarea constă în evaluarea aderenței la

tratament, tehnicii inhalatorii, intensității simptomelor (în special dispneea), frecvenței și severității exacerbărilor și a funcției pulmonare (prin spirometrie). Evaluarea toleranței la efort prin testul de mers de 6 minute poate constitui un element suplimentar de monitorizare. Monitorizarea efectelor adverse este necesară, și mai ales a pneumoniei, cunoscut ca efect advers al corticosteroizilor inhalatori în BPOC.

VII. Întreruperea tratamentului

1. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul
2. Decizia medicului de a întrerupe tratamentul datorită reacțiilor adverse (de ex. apariția pneumoniei sub tratament), sau a absenței beneficiului.

În ambele cazuri se recomandă continuarea tratamentului cu o combinație dublă (AMDLA/BADLA sau CSI/BADLA în funcție de caracteristicile pacientului) pentru a evita agravarea dispneei și apariția exacerbărilor.

VIII. Contraindicații

Intoleranța la oricare din componentele medicației (substanțe active sau excipienți)

IX. Medici prescriptori

Tratamentul este inițiat de medicul cu specialitatea pneumologie sau medicină internă și poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată de către medicul specialist în scrisoarea medicală.

ANEXA

1. Definiții și abrevieri

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este o boală frecventă, ce poate fi prevenită și tratată, și care este caracterizată prin simptome respiratorii persistente și limitarea fluxului aerian. Aceste manifestări sunt datorate anomaliilor căilor aeriene și alveolelor de obicei cauzate de expunere semnificativă la particule sau gaze nocive, și modificate de factori ai gazdei, inclusiv anomalii de dezvoltare a plămânilor. Comorbiditățile semnificative pot avea un impact asupra morbidității și mortalității asociate BPOC.

Exacerbarea BPOC este definită ca agravarea simptomelor respiratorii dincolo de nivelul obișnuit care necesită administrarea unui tratament suplimentar.

Exacerbarea BPOC este definită ca fiind:

- moderată dacă necesită administrarea unui corticosteroid oral și/sau a unui antibiotic
- severă dacă rezultă în spitalizare, prezentare de urgență la Unitatea de Primiri Urgențe sau la medic

BPOC = Bronhopneumopatie obstructivă cronică
CSI = corticosteroid inhalator
BADLA = beta-agonist inhalator cu durată lungă de acțiune
AMDLA = anti-muscarinic inhalator cu durată lungă de acțiune
GLI = Global Lung Initiative, Inițiativa Pulmonară Globală
mMRC = modified Medical Research Council
CAT = COPD Assessment Test, Testul de evaluare a BPOC

2. Scale

A. Scala mMRC pentru măsurarea dispneei

Grad	Descriere
0	Am respiraţie grea doar la efort mare
1	Am respiraţie grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc o pantă lină
2	Merg mai încet decât alţi oameni de vârsta mea pe teren plat datorită respiraţiei grele, sau trebuie să mă opresc din cauza respiraţiei grele când merg pe teren plat în ritmul meu
3	Mă opresc din cauza respiraţiei grele după ce merg aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat
4	Respiraţia grea nu îmi permite să ies din casă,sau am respiraţie grea când mă îmbrac sau mă dezbrac

Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potriveşte cel mai bine situaţiei sale. Unii pacienţi folosesc diferiţi termeni pentru respiraţie grea: respiraţie îngreunată, respiraţie dificilă, sufocare, oboseală etc.

B. Scala CAT pentru evaluarea simptomelor

Pentru fiecare întrebare se marchează cu X cifra care descrie cel mai bine starea dumneavoastră			
EXEMPLU: Mă simt foarte bine		EXEMPLU: Mă simt foarte rău	SCOR
Nu tușesc niciodată	0 1 2 3 4 5	Pieptul meu este plin de mucus/secreții	
Nu am secreții/mucus	0 1 2 3 4 5	Imi simt pieptul foarte încărcat	
Nu imi simt pieptul încărcat deloc	0 1 2 3 4 5	Obosesc atunci când urc o pantă sau urc scarile	
Nu obosesc atunci când urc o pantă sau urc scarile	0 1 2 3 4 5	Mă simt foarte limitat în desfășurarea activităților casnice	
Nu sunt deloc limitat în desfășurarea activităților	0 1 2 3 4 5	Nu mă simt încrezător să plec de acasă din cauza	
Sunt încrezător să plec de acasă în ciuda condiției mele	0 1 2 3 4 5	Nu pot dormi din cauza condiției mele pulmonare	
Am multă energie	0 1 2 3 4 5	Nu am energie deloc	
Scorul Total			

Scorul total se calculează prin însumarea scorurilor individuale pentru fiecare item.”

DCI: GLICOPIRONIUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 260, cod (R03BB06): DCI GLICOPIRONIUM

I. Definiţie

Bronopneumonia obstructivă cronică se caracterizează prin obstrucţia căilor aeriene care este de regulă progresivă, nu este complet reversibilă şi nu se modifică marcat în decursul mai multor luni.

II. Indicaţii:

Glicopironium este indicat ca tratament bronhodilatator de întreţinere, pentru ameliorarea simptomelor la pacienţii adulţi cu boală pulmonară obstructivă cronică

III. Criterii de includere a pacienţilor

Diagnosticul de bronhopneumonie cronică obstructivă

1. Clinic

a. Tuse
- cronică: minim trei luni pe an, doi ani consecutiv = diagnostic de bronşită cronică,
- deseori productivă, cu spută mucoasă şi uneori mucopurulentă
- predominant matinală ("toaleta bronşică")

b. Dispnee
- simptomul central în BPOC
- apare iniţial la eforturi mari: alergat, cărat greutăţi mari, muncă fizică grea;
- pacientul nu mai poate face aceleaşi eforturi ca persoanele de aceeaşi vârstă cu el

c. Examenul fizic
- obezitate sau hipoponderalitate
- semne de obstrucţie: expir prelungit (durata ascultătorie a expirului este egală sau mai lungă decât a inspirului), raluri sibilante şi ronflante, expir cu buzele ţuguiate
- semne de hiperinflaţie: torace "în butoi" (diametru anteroposterior mărit),
- hipersonoritate la percuţie, diminuarea murmurului vezicular, atenuarea zgomotelor cardiace
- semne de cord pulmonar cronic: galop drept, edeme gambiere (până la anasarcă),
- hepatomegalie de stază, jugulare turgescente
- semne de insuficienţă respiratorie: cianoză centrală, flapping tremor, alterarea stării de conştienţă

2. Spirometric.

Obstrucţia căilor aeriene este definită ca:

- VEMS < 80% din valoarea prezisă şi
- VEMS/CVF < 70% din valoarea prezisă
- VEMS - volum expirator maxim în prima secundă
- CVF - capacitate vitală forţată

IV. Iniţierea tratamentului şi doze

Glicopironiu este indicat ca tratament bronhodilatator de întreţinere. Întrucât schema terapeutică cu glicopironiu este mai ieftină decât cea cu tiotropiu, la pacienţii naivi care nu au fost trataţi anteriori cu antimuscarinice cu durata foarte lungă de acţiune, tratamentul se iniţiază cu glicopironiu, iar doza recomandată constă în inhalarea conţinutului unei capsule, o dată pe zi, utilizând inhalatorul.

V. Monitorizarea tratamentului

Se face pe baza semnelor clinice şi spirometrie

VI. Întreruperea tratamentului

- Apariţia semnelor de hipersensibilitate: reacţii alergice, angioedem (inclusive dificultăţi la respiraţie sau înghiţire, umflare a limbii, buzelor şi feţei), urticarie sau erupţii cutanate
- Bronhospasm paradoxal
- Efecte anticolinergice

VII. Prescriptori

Iniţierea se va face de către medicii din specialitatea pneumologie, alergologie, medicină internă iar continuarea se poate face şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicala.

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 261 cod (R03DX05): DCI OMALIZUMABUM

I. Indicaţii terapeutice:

Astmul alergic sever refractar insuficient controlat cu doze mari de corticosteroid inhalator în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acţiune, cu nivele de IgE serice totale în intervalul acceptat (30UI/ml-1500UI/ml)

II. Criterii de includere:

1. adulti, adolescenţi şi copii cu vârsta peste 6 ani
2. diagnostic de astm sever, conform recomandarilor Strategiei Globale pentru Managementul şi Prevenirea Astmului (GINA);
3. alergie IgE mediată confirmată prin una din (inclusiv în antecedente):
   a) test cutanat prick pozitiv la minimum un aeroalergen peren;
   b) IgE specifice prezente la minimum un aeroalergen peren (peste nivelul prag indicat de laborator);
4. management al astmului optimizat de către medicul specialist, cu durată de urmărire de minimum 6 luni, care să includă:
   a) tratament cu corticosteroizi inhalatori în doză mare, conform recomandărilor GINA (vezi tabel anexa 1), în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acţiune timp de minimum 6 luni (tehnică inhalatorie corectă şi aderenţă la tratament confirmată de medicul curant);
   b) managementul corect al comorbidităţilor (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice etc.) sau altor condiţii (fumatul de ţigarete);
5. lipsa de control al astmului, conform ghidului GINA, definită prin una din:
   a) control redus al simptomelor (scor ACT < 20 sau scor ACQ > 1,5)
   b) exacerbari frecvente (= 2/an) care necesita corticoseroizi orali sau exacerbari severe (= 1/an) care necesita spitalizare

III. Criterii de excludere:

Hipersensibilitate / intoleranţă la omalizumab sau la unul din excipienţi

IV. Tratament:

Posologie:

Doza şi frecventa administrarii adecvate de Xolair pentru aceste afecţiuni sunt stabilite in functie de cantitatea initiala de lgE (Ul/ml), determinata inainte de inceperea tratamentului şi greutatea corporala (kg). Tnainte de administrarea dozei initiale, pacientilor trebuie sa li se determine concentratia lgE prin orice determinare uzuala a lgE totale serice, pentru stabilirea dozei.

Pe baza acestor determinari, pentru fiecare administrare pot fi necesare 75 pâna la 600 mg de Xolair, administrate fractionat in 1 pana la 4 injectari.

Doza administrata şi intervalul în funcţie de masa corporala şi de nivelul lgE serice totale sunt figurate in tabel (anexa 2).

Omalizumab nu trebuie administrat pacientilor care, inainte de inceperea tratamentului, prezinta valori ale concentratiei plasmatice de lgE sau ale greutatii corporale, exprimate in kilograme, in afara limitelor din tabelul de dozare.

Doza maxima recomandata este de 600 mg omalizumab la fiecare doua saptamani

1. Durata: Omalizumab se administrează iniţial pe o durată de 16 săptămâni, urmată de o evaluare de către medicul curant pentru a stabili efectul tratamentului asupra controlului astmului (vezi monitorizare). În cazul unui efect favorabil, tratamentul se administrează indefinit, cu reevaluarea anuală a efectului şi continuarea tratamentului la cei cu efect favorabil.

2. Mod de administrare

   Omalizumab se administreaza injectabil subcutanat. Omalizumab nu trebuie administrat pe cale intravenoasa sau intramusculara.

   Pacienţii fara antecedente cunoscute de anafilaxie işi pot autoadministra omalizumab sau medicamentul le poate fi administrat de un apartinator, incepand cu doza a patra, daca un medic stabileşte ca acest lucru este adecvat. Pacientul sau apartinatorul trebuie sa fi fost instruit anterior cu privire la tehnica corecta de injectare şi la recunoaşterea primelor semne şi simptome ale reacţiilor adverse grave.

3. Reactii adverse posibile

   În timpul studiilor clinice privind astmul alergic la adulti şi adolescenti cu varsta de 12 ani şi peste, cele mai frecvente reactii adverse raportate au fost cefaleea şi reactiile la locul injectarii, incluzand durere la locul injectarii, inflamatie, eritem şi prurit. ln studiile clinice la copii cu varsta cuprinsa intre 6 şi < de 12 ani, reactiile adverse cel mai frecvent raportate au inclus cefalee, pirexie şi dureri în regiunea abdominala superioara. Majoritatea acestor reactii au avut o severitate uşoara sau moderata.

   Raportarea reactiilor adverse: profesionştii din domeniul sanatatii sunt rugati sa raporteze orice reactie adversa suspectata prin intermediul sistemului national de raportare (https://adr.anm.ro).

V. Atentionari şi precautii pentru utilizare

1. *Reactii alergice de tip 1*

Daca apar alte reacţii alergice grave sau o reacţie anafilactica, administrarea omalizumab trebuie întrerupta imediat şi trebuie iniţiat tratament adecvat. Pacientii trebuie informati ca sunt posibile reactii de acest tip şi, în cazul aparitiei reactiilor alergice, trebuie solicitata ingrijire medicala prompta.

2. *Boala serului*

Boala serului şi reacţii asemănatoare bolii serului, care sunt reactii alergice de tip III întarziate, au fost observate la pacientii tratati cu anticorpi monoclonali umanizati, din care face parte omalizumab. De obicei, debutul a avut loc la 1-5 zile de la administrarea primei injectii sau a injectiilor ulterioare, şi dupa un tratament de lunga durata. Simptomele care sugereaza boala serului includ artrita/artralgii, eruptii cutanate (urticarie sau alte forme), febra şi limfadenopatie. Antihistaminicele şi corticosteroizii pot fi utili pentru prevenirea sau tratarea acestei afectiuni, iar pacientii trebuie sfatuiti sa raporteze orice simptome suspectate.

3.Sindromul Churg-Strauss şi sindromul hipereozinofilic

Rar, pacienții cu astm sever pot prezenta sindrom hipereozinofilic sistemic sau vasculita granulomatoasa eozinofilica alergica (Sindrom Churg-Strauss), ambele fiind de obicei tratate cu corticosteroizi cu administrare sistemica.

tn cazuri rare, pacientii tratati cu medicamente antiasmatice, inclusiv omalizumab, pot prezenta sau dezvolta eozinofilie sistemica şi vasculita. Aceste evenimente sunt frecvent asociate cu reducerea tratamentului cu corticosteroizi administrati oral.

La aceşti pacienti, medicul trebuie sa fie atent la aparitia eozinofiliei marcate, eruptiilor vasculitice, agravarea simptomelor pulmonare, anomaliilor sinusurilor paranazale,complicatiilor cardiace şi/sau neuropatiei.

În toate cazurile severe ale tulburarilor sistemului imunitar mentionate mai sus trebuie avuta in vedere intreruperea administrarii omalizumab.

4. Infestari parazitare (helminti)

lgE pot fi implicate in raspunsul imunitar in cazul unor infestari helmintice. Este necesara prudenta la pacientii cu risc crescut de infestari helmintice, in special Tn cazul calatoriilor in zone in care infestarile helmintice sunt endemice.

ln cazul in care pacientii nu raspund la tratamentul anti-helmintic recomandat, trebuie avuta în vedere intreruperea tratamentului cu omalizumab.

5. Omalizumab nu a fost studiat la pacientii cu sindrom hiperimunoglobulinic E sau aspergiloza bronhopulmonara alergica sau pentru profilaxia reactiilor anafilactice, inclusiv a celor provocate de alergeni alimentari, dermatita atopica sau rinita alergica. Omalizumab nu este indicat pentru tratamentul acestor afectiuni.

6. *Tratamentul cu omalizumab nu a fost studiat la pacientii cu tulburari autoimune, conditii mediate de complexe imune sau cu insuficienta renala sau hepatica pre-existente*. Se recomanda prudenta atunci cand omalizumab este administrat la aceste populatii de pacienti.

7. Dupa inceperea tratamentului cu omalizumab, nu se recomanda intreruperea brusca a corticosteroizilor administrati sistemic sau inhalator. Reducerea dozei de corticosteroizi trebuie efectuata sub supravegherea directa a unui medic şi poate fi necesar ca aceasta sa fie efectuata gradat.

VI. Monitorizarea tratamentului:

Evaluarea pacientului după 16 săptămâni de tratament printr-o evaluare globală a medicului specialist care se bazează pe (şi se justifică prin) compararea următorilor parametri cu valorile preexistente tratamentului cu omalizumab:

- controlul astmului printr-un chestionar ACT sau ACQ (anexele 3 şi 4);
- frecvenţa exacerbărilor severe;
- spirometrii minim 3 pe an

Pe baza acestor parametri medicul specialist curant va clasifica răspunsul la tratament ca:

- răspuns favorabil complet (toate criteriile: ameliorarea scorului simptomatic ACT cu minimum 3 pct sau a scorului simptomatic ACQ cu minimum 0.5 pct; ameliorarea sau menţinerea funcţiei pulmonare; lipsa exacerbărilor severe în ultimele 4 luni);
- răspuns parţial favorabil (cel puţin 1 criteriu de răspuns favorabil);
- răspuns nefavorabil sau agravare

Tratamentul va fi continuat numai pentru pacienţii cu răspuns favorabil (complet sau parţial) la 16 săptămâni de administrare de omalizumab.

Pentru pacienţii care vor continua tratamentul peste 16 săptămâni evaluarea va fi anuală după aceleaşi criterii ca mai sus, cu decizia de a continua tratamentul în cazul în care se menţine efectul favorabil iniţial.

VII. Criterii pentru intreruperea tratamentului

Intreruperea tratamentului cu Omalizumab

a) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Omalizumab, contrar indicaţiei medicale;

b) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Omalizumab în cazul intoleranţei la tratament sau efectului insuficient sau absent.

VIII. Prescriptori

Medicamentul poate fi prescris de către medicii din specialităţile pneumologie, pediatrie, alergologie şi imunologie clinică. ”

Anexa 1

Dozele zilnice mici, medii și mari de corticosteroizi inhalatori. GINA 2022

Adulți și adolescenți (> 12 ani)			
Corticosteroid inhalator	**doză zilnică (mcg) (doza masurata)**		
	Mica	**Medie**	**Mare**
Beclometazonă dipropionat (CFC)	**200-500**	**500-1000**	**≥1000**
Beclometazonă dipropionat (HFA)	**100-200**	**200-400**	**≥400**
Budesonidă (DPI)	**200-400**	**400-800**	**≥800**
Ciclesonidă (HFA)	**80-160**	**160-320**	**≥320**
Fluticazonă furoat (DPI)	**100**	**n/a**	**≥200**
Fluticazonă propionat (DPI)	**100-250**	**250-500**	**≥500**
Fluticazonă propionat (HFA)	**100-250**	**250-500**	**≥500**
Mometazonă furoat	**110-220**	**220-440**	**≥440**
Triamcinolon acetonid	**400-1000**	**1000-2000**	**≥2000**

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani			
Corticosteroid inhalator	**doză zilnică (mcg) (doza masurata)**		
	Mica	**Medie**	**Mare**
Beclometazonă dipropionat (CFC)	**100-200**	**200-400**	**≥400**
Beclometazonă dipropionat (HFA)	**50-100**	**100-200**	**≥200**
Budesonidă (DPI)	**100-200**	**200-400**	**≥400**
Budesonidă (nebulizator)	**250-500**	**500-1000**	**≥1000**
Ciclesonidă (HFA)	**80**	**80 -160**	**≥160**
Fluticazonă furoat (DPI)	**50**		**n/a**
Fluticazonă propionat (DPI)	**50-100**	**100-200**	**≥200**
Fluticazonă propionat (HFA)	**50-100**	**100-200**	**≥200**
Mometazonă furoat	**100**		**200**

Anexa 2

Doze folosite în funcţie de masa corporală şi de nivelul IgE serice totale determinate anterior începerii tratamentului:

- caractere normale pe fond alb - doza o dată la 4 săptămâni;
- caractere bold pe fond alb - doza o dată la 2 săptămâni;
- fond închis - nu se administrează.

Concentraţie iniţială IgE (UI/ml)	**Greutate corporală (kg)**									
	> 20 - 25	> 25 - 30	> 30 - 40	> 40 - 50	> 50 - 60	> 60 - 70	> 70 - 80	> 80 - 90	> 90 - 125	> 125 - 150
> 30 - 100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
> 100 - 200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
> 200 - 300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	**375**
> 300 - 400	225	225	300	450	450	450	600	600	**450**	**525**
> 400 - 500	225	300	450	450	600	600	**375**	**375**	**525**	**600**
> 500 - 600	300	300	450	600	600	**375**	**450**	**450**	**600**	
> 600 - 700	300	**225**	450	600	**375**	**450**	**450**	**525**		
> 700 - 800	**225**	**225**	**300**	**375**	**450**	**450**	**525**	**600**		
> 800 - 900	**225**	**225**	**300**	**375**	**450**	**525**	**600**			
> 900 - 1000	**225**	**300**	**375**	**450**	**525**	**600**				
> 1000 - 1100	**225**	**300**	**375**	**450**	**600**					
> 1100 - 1200	**300**	**300**	**450**	**525**	**600**					
> 1200 - 1300	**300**	**375**	**450**	**525**						
> 1300 - 1500	**300**	**375**	**525**	**600**						

Anexa 3

Chestionar privind controlul asupra astmului (ACT™)-adulți și adolescenți

1. În ultimele 4 săptămâni, cât de mult timp v-a împiedicat astmul să faceţi la fel de multe lucruri ca de obicei la serviciu, la școală sau acasă?				
Tot timpul	Majoritatea timpului	O parte din timp	Puţin timp	Niciodată
1	2	3	4	5
2. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați avut dificultăți de respirație?				
Mai mult de o data pe zi	O dată pe zi	De 3 - 6 ori pe săptămână	O dată sau de două ori pe săptămână	Deloc
1	2	3	4	5
3. În ultimele 4 săptămâni, cât de des v-ați trezit în timpul nopții sau mai devreme decât de obicei dimineața, din cauza simptomelor astmului dvs. (respirație șuierătoare, tuse, respirație dificilă, apăsare sau durere în piept)?				
4 sau mai multe nopți pe săptămână	2-3 nopți pe săptămână	O dată pe săptămână	O dată sau de două ori	Deloc
1	2	3	4	5
4. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați utilizat medicația de criză, prin inhalator sau nebulizator?				
De 3 sau mai multe ori pe zi	De 1 sau 2 ori pe zi	De 2 sau 3 ori pe săptămână	O dată pe săptămână sau mai puțin	Deloc
1	2	3	4	5
5. Cum ați evalua controlul pe care l-ați avut asupra astmului dvs. în ultimele 4 săptămâni?				
Nu a fost controlat deloc	Slab controlat	Oarecum controlat	Bine controlat	Controlat pe deplin
1	2	3	4	5

Interpretare

25 - astm perfect controlat

20-24 – astm bine controlat

15-20 – astm parțial controlat

<15 – astm necontrolat

Chestionar privind controlul astmului în copilărie pentru copii între 4 și 11 ani. (C-ACT)

1. Cum stai cu astmul azi?

Foarte rău	Rău	Bine	Foarte bine
0	1	2	3

2. Cât de mult te supără când când alergi, faci gimnastică sau faci sport?

E o mare problemă, nu pot face ceea ce vreau	E o problemă și nu îmi place	E o mica problemă, dar e în regulă	Nu e o problemă
0	1	2	3

3. Tușești din cauza astmului?

Da, tot timpul	Da, cea mai mare parte a timpului	Da, câteodată	Nu, niciodată
0	1	2	3

4. Te trezești noaptea din cauza astmului?

Da, tot timpul	Da, cea mai mare parte a timpului	Da, câteodată	Nu, niciodată
0	1	2	3

5. În ultimele 4 săptămâni, în câte zile a avut copilul dumneavoastră simptome de astm în timpul zilei?

Niciuna	1-3 zile	4-10 zile	11-18 zile	19-24 zile	zilnic
5	4	3	2	1	0

6. În ultimele 4 săptămâni, în câte zile a respirat șuierător copilul dumneavoastră în timpul zilei din cauza astmului?

Niciuna	1-3 zile	4-10 zile	11-18 zile	19-24 zile	zilnic
5	4	3	2	1	0

7. În ultimele 4 săptămâni, în câte zile s-a trezit noaptea copilul dumneavoastră din cauza astmului?

Niciunul	1-3 zile	4-10 zile	11-18 zile	19-24 zile	zilnic
5	4	3	2	1	0

Interpretare:
25 - astm perfect controlat
20-24 – astm bine controlat
15-20 – astm parțial controlat
<15 – astm necontrolat

Anexa 4
Asthma Control Questionnaire®(ACQ)

1. În ultimele 7 zile, cât de des **v-ați trezit**, în medie, noaptea, **din cauza astmului?**	0 Niciodată 1 Rareori 2 De puține ori 3 De câteva ori 4 De multe ori 5 De foarte multe ori 6 Nu am putut să dorm din cauza astmului
2. În ultimele 7 zile, cât de **grave au fost**, în medie, **simptomele dvs. de astm**, când **v-ați trezit** dimineața?	0 Nu am avut simptome 1 Simptome foarte slabe 2 Simptome slabe 3 Simptome moderate 4 Simptome destul de grave 5 Simptome grave 6 Simptome foarte grave
3. În ultimele 7 zile, cât de limitat/ă ați fost, în general, în **activitățile dvs**. din cauza astmului?	0 Deloc limitat/ă 1 Foarte puțin limitat/ă 2 Puțin limitat/ă 3 Moderat limitat/ă 4 Foarte limitat/ă 5 Extrem de limitat/ă 6 Total limitat/ă
4. În ultimele 7 zile, câtă **lipsă de aer** ați simțit, în general, din cauza astmului?	0 Deloc 1 Foarte puțină 2 Puțină 3 Moderată 4 Destul de multă 5 Multă 6 Foarte multă
5. În ultimele 7 zile, cât timp ați avut, în general, **un hârâit în piept?**	0 Niciodată 1 Rareori 2 Puțin timp 3 O perioadă moderată de timp 4 Mult timp 5 Cea mai mare parte din timp 6 Tot timpul

6. În ultimele 7 zile, câte **pufuri/inhalații** cu bronhodilatator **cu acțiune pe termen scurt** (ex. Ventolin/Bricanyl) ați folosit, în medie, în fiecare zi? (*Dacă nu sunteți sigur/ă cum să răspundeți la această întrebare, vă rugăm să cereți ajutor*)	0 Deloc 1 1-2 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 2 3-4 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 3 5-8 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 4 9-12 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 5 13-16 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 6 Mai mult de 16 pufuri/inhalații în cele mai multe zile

Interpretare

0.0 - 0.75 – total controlat

0.75 - 1.5 – parțial controlat

>1.5 – necontrolat

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

I. Urticarie cronică spontană – generalităţi

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 adolecenți (Anexa 2). În scopuri științifice se mai utilizează și alte chestionare cum ar fi CU-Q2oL sau AEQoL.

d. Pentru iniţierea şi monitorizarea terapeutică în cazul folosirii terapiei biologice sunt necesare investigaţii pentru eventuale reacţii adverse sau complicaţii conform Fişei de evaluare şi 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 iniţierea terapiei biologice pacientul va prezenta adeverinţă de la medicul de familie cu bolile cronice pentru care acesta este în evidenţă. 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 actuele 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 adolescenti (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 şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, ce face obiectul unui contract cost volum, se codifică la prescriere prin codul 606 (conform clasificării internaţionale 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 considerarea atât la pacienții non-respondenți (UAS7 ≥16) dupa 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 situaţia reapariţiei leziunilor urticariene, se vor lua în considerare toate criteriile de re-iniţiere a tratamentului biologic cu omalizumab (pacienţi adulţi pct.4, adolescenţi 12-17 ani pct.5).

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

Criterii de eligibilitate ale pacienţilor adulţi pentru tratamentul cu agenţi 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
- Eşecul, intoleranţa sau contraindicaţia terapiei clasice sistemice după cum urmează: îndeplinirea a cel puţin 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 contraindicaţii 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 pacienţilor adolescenți (12-17 ani) pentru tratamentul cu agenţi biologici:

- Diagnostic de Urticarie cronică spontană
  și
- Scorul UAS7≥16 și minim 2 episoade de angioedem sau UAS7≥28
  și
- cDLQI≥ 10
  și
- Pacient eligibil pentru terapia biologică
  și
- Eşecul, intoleranţa sau contraindicaţia terapiei clasice sistemice după cum urmează: îndeplinirea a cel puţin 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 contraindicaţii sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

  sau
  - pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite

<u>Consimţământul pacientului</u>
Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile şi beneficiile terapiei. Informaţii scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziţie timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declaraţia de consimţământ la iniţierea terapiei biologice (Anexa 4). În cazul unui pacient cu vârsta între 12 - 17 ani, declaraţia de consimţământ va fi semnată, conform legislaţiei în vigoare, de către părinţi sau tutori legali (Anexa 5).

VI. Criterii de excludere:
Toţi pacienţii trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic şi investigaţiile cerute înainte de iniţierea terapiei biologice.

Contraindicații absolute
1. Hipersensibilitate la omalizumab sau la unul din excipienţi.
2. Copii cu vârsta sub 12 ani

Se recomandă consult de specialitate, dupa 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 initial. 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 specialităţile: alergologie şi imunologie clinică, dermatologie-venerologie. Pe baza scrisorii medicale medicul de familie poate prescrie terapia in perioadele dintre evaluari dar nu poate face evaluarea sau prescriptia din momentul evaluarii.”

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.

Scor	Papule	Prurit
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 confluente)	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 in 24 de ore sau arii mari, confluente de papule
- UAS7 = 16–27, UCS moderată, prurit supărător și până la 50 de papule in 24 de ore
- UAS7 = 7–15, UCS ușoară, prurit ușor și până in 20 de papule in 24 de ore
- UAS7 = 1–6, UCS bine controlată, prurit ușor și fără papule sau mai puține de 20 in 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 adulţi şi 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 afecţiune cutanată.
Pacientul răspunde la cele 10 întrebări referindu-se la experienţa sa din ultima săptămână. Textul chestionarului este următorul:

Scorul DLQI pentru adulţi

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 viaţa ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifaţi câte o căsuţă pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult aţi simţit **senzaţii de mâncărime, înţepături, dureri sau rană** la nivelul pielii?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât aţi fost de **jenat sau conştient** de boală datorită pielii dvs.?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dvs. de piele cu mersul la **cumpărături** sau cu **îngrijirea casei şi a grădinii**?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant

4. În ultima săptămână, cât de mult a influenţat problema dvs de piele **alegerea hainelor** cu care v-aţi îmbrăcat?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant

5. În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dvs. de piele **activităţile sociale** sau cele **de relaxare**?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant

6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dvs. să practicaţi un **sport**?
Foarte mult/Mult/Puţin/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/Puţin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăţi cu **partenerul sau oricare din prietenii apropiaţi** sau **rude**?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant

9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. **dificultăţi sexuale**?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant

10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă **tratamentul pentru afecţiunea dvs.**, de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant

Vă rugăm să verificaţi dacă aţi răspuns la toate întrebările. Vă mulţumesc.
©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 "puţin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" şi pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

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

Interpretarea scorului:
0 - 1 = fără efect asupra calităţii vieţii pacientului
2 - 5 = efect scăzut asupra calităţii vieţii pacientului
6 - 10 = efect moderat asupra calităţii vieţii pacientului
11 - 20 = efect important asupra calităţii vieţii pacientului
21 - 30 = efect foarte important asupra calităţii vieţii pacientului.

Scorul DLQI pentru copii (cDLQI)

Unitatea sanitară:

Data:	Scor:
Nume:	Vârsta:
Nume parinti:	Nume si parafa medic
Adresa:	Diagnostic:

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

1. În ultima săptămână, cât de mult ai avut la nivelul pielii senzaţia de **mâncărime, rană, durere** sau ai simţit **nevoia de a te scărpina**?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ai fost de **jenat sau conştient de boală, indispus sau trist** datorită pielii tale?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult ţi-a influenţat pielea **relaţiile cu prietenii**?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

4. În ultima săptămână, cât de mult te-ai schimbat sau ai purtat **haine sau încălţăminte diferită sau specială** din cauza pielii?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

5. În ultima săptămână, cât de mult a influenţat pielea ta **ieşitul afară, jocurile sau activităţile preferate**?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/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 puţin/Deloc

7. Ultima săptămână a fost de **şcoală**? Dacă da: Cât de mult ţi-a influenţat pielea **lucrul la şcoală**?
Oprirea şcolii/Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc
Ultima săptămână a fost **vacanţă**? Dacă da: Cât de mult a influenţat problema ta de piele **plăcerea vacanţei**?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult ai avut probleme cu alţii din cauza pielii tale pentru că **ţi-au pus porecle, te-au tachinat, te-au persecutat, ţi-au pus întrebări sau te-au evitat**?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

9. În ultima săptămână, cât de mult ţi-a influenţat problema ta de piele **somnul**?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

10. În ultima săptămână, cât de mult te-a deranjat **tratamentul** pentru piele?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

Vă rugăm să verificaţi dacă aţi răspuns la toate întrebările. Vă mulţumesc.
©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 "puţin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" şi pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

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

Interpretarea scorului:
0 - 1 = fără efect asupra calităţii vieţii pacientului
2 - 5 = efect scăzut asupra calităţii vieţii pacientului
6 - 10 = efect moderat asupra calităţii vieţii pacientului
11 - 20 = efect important asupra calităţii vieţii pacientului
21 - 30 = efect foarte important asupra calităţii vieţii pacientului.

Anexa Nr. 3

Fişa initiala de evaluare şi monitorizare a pacientului adult si adolescent (12 -17 ani) cu Urticarie cronică spontană aflat în tratament cu agent biologic

DATE GENERALE
Pacient:
Nume .....
Prenume .....
Data naşterii (zi/lună/an): _ _/_ _/_ _ _ _
CNP: ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟
Adresă corespondenţă/telefon: .....
.....
Pacientul a semnat declaraţia de consimţământ DA ☐ NU ☐
Anexaţi un exemplar DA ☐ NU ☐
Nume medic de familie + adresă corespondenţă: .....
.....
Medic curant alergolog/dermatolog:
Nume ..... Prenume .....
Unitatea sanitară .....
Adresa de corespondenţă .....
Telefon: ..... Fax ..... E-mail .....
Parafa: Semnătura:

I. DIAGNOSTIC ŞI 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 şi de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	Doză	Data începerii	Data opririi	Observaţii (motivul întreruperii, reacţii adverse), ineficienţă etc.)

În caz de intoleranţă MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexaţi documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizaţi detalii privitor la altă terapie actuală.

III. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:

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

IV. EVALUARE CLINICĂ:

Data: _ _/_ _/_ _ _ _
Greutate (kg): _ _ _ Talie (cm): _ _ _

	La iniţierea terapiei	Actual
Scor UAS7*		
Scor DLQI*		

* 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 şi 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 reactive (CRP)			
ATPO			
Alte date de laborator semnificative			

VI. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUS:
INIŢIERE ☐ CONTINUARE ☐

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

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

VII. COMPLIANŢA LA TRATAMENT:

Excelenta ☐ Bună ☐ Necorespunzătoare ☐

VIII. CONCLUZII, OBSERVAŢII, RECOMANDĂRI:

.....

.....

NOTĂ:

Fişa se completează citeţ, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare şi precizând detalii acolo unde sunt solicitate.

Completarea fişei se face la iniţierea terapiei, la sase luni de la initierea terapiei biologice, la monitorizarea postterapie sau ori de câte ori medical curant consideră necesar.

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

Anexa Nr. 4

Declaraţie de consimţământ pacient adult

DECLARAŢIE DE CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT

Subsemnatul/Subsemnata ..... menţionez că mi-a fost explicat pe înţelesul meu diagnosticul, planul de tratament şi mi s-au comunicat informaţii cu privire la gravitatea bolilor, precum şi posibilele reacţii adverse sau implicaţii pe termen lung asupra stării de sănătate ale terapiilor administrate, inclusiv intr-o eventuala sarcina şi **îmi asum şi însuşesc tratamentele propuse şi voi respecta indicaţiile date**.

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

☐ (pentru paciente)
Declar pe proprie răspundere că la momentul iniţierii terapiei nu sunt însărcinată şi nu alăptez şi mă oblig ca în cazul în care rămân însărcinată să anunţ medicul curant alergolog/dermato-venerolog.

Am înţeles informaţiile prezentate şi declar în deplină cunoştinţă de cauză că mi le însuşesc în totalitate, aşa cum mi-au fost explicate de domnul/doamna dr. .....

Pacient: (completaţi cu MAJUSCULE)	Medic: (completati cu majuscule)
NUME	NUME.....
PRENUME **.....**	PRENUME.....
Semnătura pacient:	Semnătura şi parafa medic:
Data: _ _/_ _/_ _ _ _	

Anexa Nr. 5
Declaraţie de consimţământ pentru pacientul pediatric

CONSIMŢĂMÂNT PACIENT

Copilul .....,
CNP copil: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
Subsemnaţii .....,
CNP: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
CNP: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
(se completează CNP-urile părinţilor sau aparţinătorilor)

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

Am fost informaţi asupra importanţei, efectelor şi consecinţelor administrării acestei terapii cu produse biologice.

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

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

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

|_| (pentru paciente)
Declarăm pe proprie răspundere că la momentul iniţierii terapiei pacienta nu este însărcinată şi nu alăptează şi ne obligăm ca în cazul în care rămâne însărcinată să fie anunţat medicul curant alergolog/dermato-venerolog.

Medicul specialist care a recomandat tratamentul:
.....
Unitatea sanitară unde se desfăşoară monitorizarea tratamentului
.....

Data

Semnătura părinţilor sau aparţinătorilor legali
.....
.....

Semnătura şi parafa medicului

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

DCI BENRALIZUMABUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 262, cod (R03DX10): DCI BENRALIZUMABUM

1. Indicaţii terapeutice

Benralizumab este indicat ca tratament de întreținere add-on la pacienții adulți cu astm eozinofilic sever, care nu este controlat în mod adecvat prin administrarea inhalatorie a unei dozei mari de corticosteroizi plus β-agoniști cu durată lungă de acțiune.

a) Criterii de includere ~~a~~ in tratamentului cu benralizumab

1) Vârsta peste 18 ani (adulți)
2) Diagnostic de astm sever, conform recomandărilor Strategiei Globale pentru Managementul și Prevenirea Astmului (GINA).
3) Eozinofile în sângele periferic: ≥ 300 celule/µl la inițierea tratamentului sau ≥ 150 celule/µl la cei tratați intermitent sau continuu cu CSO (corticosteroid oral) ≥ 8 mg/zi(8 mg prednison/echivalent 6 mg metilprednisolon);
   Vechimea analizelor să nu depășească 12 luni.
4) Management al astmului prescris de către medicul specialist, cu durată de urmărire de minimum 6 luni, care să includă:
   a. tratament cu corticosteroizi inhalatori în doză mare, conform recomandărilor GINA (Anexa 1), în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acţiune timp de minimum 6 luni (tehnică inhalatorie corectă şi aderenţă la tratament confirmată de medicul curant);
   b. managementul corect al comorbidităţilor (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice etc.) sau al altor condiţii (fumatul de ţigarete);
5) Lipsa de control al astmului, conform ghidului GINA, definită prin una dintre:
   a. control redus al simptomelor (simptome frecvente sau utilizarea frecventă a terapiei de ameliorare a simptomelor, activitate limitată de astm, treziri nocturne cauzate de astm);
   b. exacerbări frecvente (≥2/an) care necesită corticoseroizi oral și/sau injectabil de scurtă durată, sau ≥1exacerbare/an la cei cu CSO zilnic, sau exacerbări severe (≥1/an) care necesită spitalizare.

b) Criterii de excludere a tratamentului cu benralizumab

1) Hipesensibilitate/intoleranță la benzalizumab sau la unul din excipienţi
2) Necomplianţă, in opinia medicului curant
3) Sarcină
   Este de preferat să fie evitată utilizarea benralizumab în timpul sarcinii. Administrarea sa la femei însărcinate trebuie luată în considerare numai dacă beneficiul preconizat pentru mamă este mai mare decât orice risc posibil pentru făt.
4) Alăptare
   Trebuie luată decizia de întrerupere a alăptării sau de întrerupere/oprire a utilizării benralizumab, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

c) Precauții

Pacienții cu infecții helmintice preexistente cunoscute: trebuie tratați înainte de începerea terapiei cu benralizumab. În cazul în care pe perioada tratamentului pacientul suferă o infecție helmintică ce nu raspunde la tratament, administrarea benralizumab se întrerupe până la rezolvarea infecției helmintice.

2. Posologie și mod de administrare

2.1. Posologie

Doza recomandată este de 30 mg, administrată prin injecție subcutanată, la interval de 4 săptămâni pentru primele 3 doze, apoi la interval de 8 săptămâni.

Dacă la data planificată este omisă o injecție, schema terapeutică trebuie reluată cât mai curând posibil, conform shemei de tratament recomandate; nu trebuie administrată o doză dublă.

Durata terapiei: benralizumab este indicat în tratamentul pe termen lung. Decizia de a continua terapia trebuie stabilită cel puțin anual, în funcție de severitatea afecțiunii și controlul exacerbărilor.

2.2. Mod de administrare

Benralizumab se administrează sub formă de injecție subcutanată la nivelul brațului, al coapsei sau a abdomenului. Nu trebuie injectat în zone cu tegument sensibil, cu contuzii, eritematos sau cu indurații.

Administrarea bernalizumab se poate face de către un profesionist în domeniul sănătății sau de o persoană care are în grijă pacientul. În acest caz, benralizumab se administrează sub formă de injecție subcutanată la nivelul părții superioare a brațului, a coapsei sau a abdomenului.

Auto-administrarea trebuie avută în vedere doar la pacienții care au deja experiență cu tratamentul cu benralizumab, numai după primirea instrucțiunilor adecvate privind tehnica de injectare subcutanată și a informațiilor despre semnele și simptomele reacțiilor de hipersensibilitate, și dacă pacientul nu are antecedente cunoscute de anafilaxie.

Pacienții cu istoric de anafilaxie trebuie monitorizați o perioadă de timp adecvată după administrarea tratamentului. La primele administrări, pacientul va fi supravegheat pentru o perioadă de 2 ore.

Nu este recomandată întreruperea bruscă a corticoterapiei orale după inițierea tratamentului cu benralizumab. Dacă este necesar, scăderea dozelor de corticosteroizi trebuie să se facă treptat și sub supravegherea unui medic.

Pacienții trebuie instruiți să solicite asistență medicală în cazul în care astmul nu este controlat sau dacă se agravează după inițierea tratamentului.

Exacerbarile acute ale astmului aparute pe perioada tratamentului cu benralizumab nu justifică întreruperea tratamentului cu benralizumab, și trebuie manageriate conform practicii curente de tratament al exacerbarilor.

Nu este recomandată administrarea benralizumab concomitent cu altă terapie biologică pentru astm (nu există argumente în studii clinice).

2. 3 Reacții adverse posibile

Reacții de hipersensibilitate: Reacții acute sistemice incluzând reacții anafilactice și reacții de hipersensibilitate (de exemplu, urticarie, urticarie papulomatoasă, erupție cutanată tranzitorie) pot apărea în primele ore după administrarea benralizumab, dar și cu debut întârziat (câteva zile).

În cazul unei reacții de hipersensibilitate, tratamentul cu benralizumab trebuie oprit și trebuie inițiat tratamentul adecvat.

Alte reacții adverse frecvente pot fi: faringită, cefalee, febră, durere la locul de injectare

Raportarea reacțiilor adverse. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adverse suspectată prin intermediul sistemului national de raportare (https://adr.anm.ro).

2.4. Monitorizarea tratamentului cu benralizumab

Evaluarea pacientului de către medicul specialist curant se face cel puţin o dată pe an privind severitatea bolii şi gradului de control al exacerbărilor prin următorii parametri cu valorile preexistente tratamentului cu benzalizumab:

1. controlul astmului printr-un chestionar ACT sau ACQ (Anexele 2 și 3);
2. frecvenţa exacerbărilor severe;
3. spirometrii seriate minim 3 pe an.

Pe baza acestor parametri medicul specialist curant va clasifica răspunsul la tratament ca:

1. **răspuns favorabil complet** (toate criteriile: ameliorarea scorului simptomatic ACT cu minimum 3 pct sau a scorului simptomatic ACQ cu minimum 0.5 pct; ameliorarea sau menținerea funcției pulmonare; lipsa exacerbărilor severe în ultimele 4 luni);
2. **răspuns parțial favorabil** (cel puțin 1 criteriu de răspuns favorabil);
3. **răspuns nefavorabil** sau agravare.
   Tratamentul va fi continuat numai pentru pacienţii la care se menţine efectul favorabil (complet sau parțial).

2. 5 Oprirea tratamentului cu benralizumab

Oprirea tratamentului cu benralizumab se face prin:

1. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul, contrar indicaţiei medicale;
2. Decizie medicală de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei la tratament sau efectului considerat insuficient sau absent de către medicul curant.

2.6 Prescriptori

Medicii din specialităţile pneumologie, alergologie şi imunologie clinică.

Anexa 1. Dozele zilnice mici, medii și mari de corticosteroizi inhalatori. GINA 2019

Adulți și adolescenți (> 12 ani)			
Corticosteroid inhalator	**doză zilnică (mcg) (doza masurata)**		
	Mică	**Medie**	**Mare**
Beclometazonă dipropionat (CFC)	200-500	500-1000	≥1000
Beclometazonă dipropionat (HFA)	100-200	200-400	≥400
Budesonidă (DPI)	200-400	400-800	≥800
Ciclesonidă (HFA)	80-160	160-320	≥320
Fluticazonă furoat (DPI)	100	n/a	≥200
Fluticazonă propionat (DPI)	100-250	250-500	≥500
Fluticazonă propionat (HFA)	100-250	250-500	≥500
Mometazonă furoat	110-220	220-440	≥440

Triamcinolon acetonid	400-1000	1000-2000	≥2000

Anexa 2. Chestionar privind controlul asupra astmului (ACT™)

1. În ultimele 4 săptămâni, cât de mult timp v-a împiedicat astmul să faceţi la fel de multe lucruri ca de obicei la serviciu, la şcoală sau acasă?				
Tot timpul	Majoritatea timpului	O parte din timp	Puţin timp	Niciodată
1	2	3	4	5
2. În ultimele 4 săptămâni, cât de des aţi avut dificultăţi de respiraţie?				
Mai mult de o dată pe zi	O dată pe zi	De 3 - 6 ori pe săptămână	O dată sau de două ori pe săptămână	Deloc
1	2	3	4	5
3. În ultimele 4 săptămâni, cât de des v-aţi trezit în timpul nopţii sau mai devreme decât de obicei dimineaţa, din cauza simptomelor astmului dvs. (respiraţie şuierătoare, tuse, respiraţie dificilă, apăsare sau durere în piept)?				
4 sau mai multe nopţi pe săptămână	2-3 nopţi pe săptămână	O dată pe săptămână	O dată sau de două ori	Deloc
1	2	3	4	5
4. În ultimele 4 săptămâni, cât de des aţi utilizat medicaţia de criză, prin inhalator sau nebulizator ?				
De 3 sau mai multe ori pe zi	De 1 sau 2 ori pe zi	De 2 sau 3 ori pe săptămână	O dată pe săptămână sau mai puţin	Deloc
1	2	3	4	5
5. Cum aţi evalua controlul pe care l-aţi avut asupra astmului dvs. în ultimele 4 săptămâni?				
Nu a fost controlat deloc	Slab controlat	Oarecum controlat	Bine controlat	Controlat pe deplin
1	2	3	4	5

Anexa 3. Asthma Control Questionnaire®(ACQ)

1. În ultimele 7 zile, cât de des **v-ați trezit**, în medie, noaptea, **din cauza astmului?**	0 Niciodată 1 Rareori 2 De puține ori 3 De câteva ori 4 De multe ori 5 De foarte multe ori

	6 Nu am putut să dorm din cauza astmului
2. În ultimele 7 zile, cât de **grave au fost**, în medie, **simptomele dvs. de astm**, când **v-ați trezit** dimineața?	0 Nu am avut simptome 1 Simptome foarte slabe 2 Simptome slabe 3 Simptome moderate 4 Simptome destul de grave 5 Simptome grave 6 Simptome foarte grave
3. În ultimele 7 zile, cât de limitat/ă ați fost, în general, în **activitățile dvs**. din cauza astmului?	0 Deloc limitat/ă 1 Foarte puțin limitat/ă 2 Puțin limitat/ă 3 Moderat limitat/ă 4 Foarte limitat/ă 5 Extrem de limitat/ă 6 Total limitat/ă
4. În ultimele 7 zile, câtă **lipsă de aer** ați simțit, în general, din cauza astmului?	0 Deloc 1 Foarte puțină 2 Puțină 3 Moderată 4 Destul de multă 5 Multă 6 Foarte multă
5. În ultimele 7 zile, cât timp ați avut, în general, **un hârâit în piept?**	0 Niciodată 1 Rareori 2 Puțin timp 3 O perioadă moderată de timp 4 Mult timp 5 Cea mai mare parte din timp 6 Tot timpul
6. În ultimele 7 zile, câte **pufuri/inhalații** cu bronhodilatator **cu acțiune pe termen scurt** (ex. Ventolin/Bricanyl) ați folosit, în	0 Deloc 1 1-2 pufuri/inhalații în cele mai multe

medie, în fiecare zi? (*Dacă nu sunteți sigur/ă cum să răspundeți la această întrebare, vă rugăm să cereți ajutor*)	zile 2 3-4 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 3 5-8 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 4 9-12 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 5 13-16 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 6 Mai mult de 16 pufuri/inhalații în cele mai multe zile

DCI IVACAFTORUM

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 263, cod (R07AX02): DCI IVACAFTORUM

1. INDICAȚII TERAPEUTICE

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

b. in monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu vârsta de peste 18 ani, cu fibroză chistică (FC), care prezintă o mutație ***R117H*** a genei *CFTR (vezi specificații în tabel 1).*

c. **in asociere cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor** pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 2 ani și peste cu fibroză chistică (FC), care prezintă cel puțin o mutație ***F508del*** la nivelul genei CFTR.

2. CRITERII DE INCLUDERE

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

3. CRITERII DE EXCLUDERE

- Pacienții cu fibroză chistică care nu prezintă una din mutațiile menționate anterior
- Refuzul semnării consimțământului informat privind administrarea medicamentului, a criteriilor de includere, excludere respectiv de oprire a tratamentului precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.
- Pacienții cu intoleranță la galactoză, cu deficit total de lactază sau cei cu sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză

4. CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI

Testul sudorii trebuie efectuat, la 6-8 săptămâni după începerea tratamentului, pentru a determina reducerea valorii clorului sudoral ca indicator de eficiență și pentru verificarea complianței la tratament. Testul sudorii se repetă la 6 luni de la începerea tratamentului și ulterior anual la acei pacienți ce rămân in tratamentul cu Ivacaftor, pentru a documenta respectarea aceloraşi cerințe de eficiență si complianță.

a) Absența eficienței tratamentului

Se consideră că tratamentul **este eficient** dacă :

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

Notă: în cazul în care testul sudorii inițial a fost borderline (valori peste limita normalului dar sub 60 mmol/l) eficiența va fi demonstrată prin creșterea FEV_1 cu cel puțin 5% din valoarea preexistentă (la 1 lună anterior inițierii tratamentului) după 3 luni de la începerea acestuia, la copilul care poate efectua spirometria.

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

b) Pacient necompliant la evaluările periodice

c) Renunțarea la tratament din partea pacientului

d) Întreruperea din cauza reacțiilor adverse

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

5. DOZE SI MOD DE ADMINISTRARE

Ivacaftor se poate inița doar de către medicii cu experiență în diagnosticarea, evaluarea si tratamentului fibrozei chistice și doar la pacienții cu mutațiile descrise anterior. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, înainte de începerea tratamentului trebuie aplicată o metodă de genotipare precisă și validată, pentru a confirma prezența uneia din mutațiile indicate in criteriile de includere.

- Pentru cazurile ce prezinta varianta poli-T (5T sau 7T dar si nu 9T) identificate in asociere cu mutația ***R117H*** la adolescenții aflați la vârstă postpubertală va fi inițiată terapia doar daca aceștia prezintă manifestări clinice fenotipice de fibroza chistică sau daca este evidențiata anomalia de funcție a CFTR.

Ivacaftor în monoterapie:

Pacienții cu vârsta de cel puțin 6 luni - forma granule

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

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

Ivacaftor în asociere: a se vedea protocolul R07AX32

Administrare:

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

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

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

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

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

Administrarea Ivacaftor- tabel 1

• Ivacaftor	• Oral	• **≥ 12 luni** • **Greutate ≥7 kg si <14kg: 50mg granule x2 /zi** • **Greutate ≥14kg si <25kg: 75mg granule x 2/zi** • **Greutate ≥ 25 kg : 150mg (sub forma de tablete) x 2/zi**	• Copiii având minim 12 luni si minim 7 kg care prezinta una din următoarele mutații (gating mutations) G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R. • R117H 5T sau 7T (dar nu si cei cu 9T) – la acei adolescenți cu vârstă postpubertală daca : Prezintă manifestări clinice fenotipice de fibroza chistică sau evidența anomaliei de funcție a CFTR • Ca asociere, tripla terapie cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste conform protocol R07AX32 • Nu se recomanda celor cu screening pozitiv dar cu diagnostic incert de fibroză chistică • **Monitorizare** • Funcția hepatică la fiecare 3 luni, în primul an de tratament, apoi anual. • Examen oftalmologic înaintea începerii tratamentului și ulterior anual la copiii cu vârstă sub 12 ani. • Testul sudorii înaintea începerii tratamentului și la 6-8 săptămâni de la începerea tratamentului, la 6 luni apoi anual. • Elastaza în materii fecale înaintea începerii tratamentului și ulterior după 6 luni, la copiii cu vârsta între 2 si 6 ani. • Administrarea se face la o masă ce conține grăsimi. • Plicurile (granule) se amestecă cu o linguriță (5 ml) de alimente – piure fructe, iaurt, lapte sau suc aflate la temperatura camerei. După amestecare se pot administra in maximum 1 oră. • Tabletele se înghit întregi, nu se mestecă , nu se pisează. • Dozele se administrează la circa 12 ore interval. • Nu se administrează cu suc de grape-fruit sau de portocale roșii. • Se verifică întotdeauna posibilele interacțiuni medicamentoase cu tratamentul preexistent sau cu cel recomandat la un moment dat (vezi tabel interacțiuni).

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

Dozele de Ivacaftor pot fi modificate în cazul asocierii cu medicamente inhibitoare CYP3A și la pacienții cu afectare hepatica sau renală semnificativă.
În eventualitatea unei creșteri semnificative a transaminazelor (de exemplu, pacienții cu ALT sau AST ce cresc de mai mult de 5 ori peste limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST ce cresc de mai mult de 3 ori peste LSN si sunt asociate cu bilirubină ce creste de mai mult de 2 ori peste LSN), administrarea dozelor trebuie întreruptă și trebuie să se urmărească atent rezultatele analizelor de laborator până la rezolvarea anomaliilor. După rezolvarea creșterilor transaminazelor, trebuie să fie evaluat raportul risc/beneficiu al reluării tratamentului.

Afectare hepatica	Doză
Ușoară (Child-Pugh Class A)	**Nu necesită ajustarea dozei!**
Moderată (Child-Pugh Class B)	• Greutate ≥7 kg si <14kg : 50mg (granule) x1 /zi • Greutate ≥14kg si <25kg: 75mg (granule) x1 /zi • Greutate ≥25kg: 150mg (tablete) x1 /zi

Administrarea nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă, decât dacă se anticipează că beneficiile vor depăși riscurile.
Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance creatinină < 30 mL/min) sau cu boală renală în stadiul terminal.
Interacțiuni medicamentoase

Medicament	Efect asupra Ivacaftor	Recomandare
Rifampicina, Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoina, Sunătoarea (*Hypericum perforatum*)	Reduc semnificativ nivelul plasmatic	Nu se asociază
Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telitromicină, Eritromicina	Cresc nivelul plasmatic	Scăderea dozei de Ivacaftor Se administrează de 2 ori pe săptămână 7 kg pana la < 14 kg = 50 mg 14 kg pana la < 25 kg = 75 mg peste 25 kg = 150 mg
Fluconazol	Creste nivelul plasmatic	Reducerea dozei la 1 tb pe zi
Claritromicină	Creste nivelul plasmatic	Reducerea dozei la 2 zile pe săptămână sau înlocuirea ei cu azitromicină
Digoxină, Ciclosporină, Everolimus, Sirolimus,	Ivacaftor crește nivelul plasmatic al acestor medicamente	Se recomandă prudență, asocierea determină accentuarea efectelor secundare ale acestor medicamente

Tacrolimus		
Corticoizi doze mari	Reduc semnificativ nivelul plasmatic	
Warfarină și derivați	Ivacaftor crește nivelul plasmatic al acestora	Monitorizare INR pentru evaluarea efectului și urmărirea reacțiilor adverse ale warfarinei
Midazolam, Alprazolam, Diazepam, Triazolam	Fără efect	fără modificarea dozelor
Contraceptive orale	Fără efect	Fără modificarea dozelor

Notă: studiile despre interacțiunile medicamentoase s-au efectuat doar la pacienții adulți.
Cat privesc sarcina și alăptarea nu există date suficiente.
Poate produce amețeală, deci este necesara prudența în timpul condusului.

VI. MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU IVACAFTOR (monoterapie)

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

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

Monitorizarea pacientului pe parcursul tratamentului cu Ivacaftor:

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

Monitorizarea tratamentului cu Ivacaftor după primul an de la inițierea acestuia se va face anual conform fisei de monitorizare.
Monitorizarea pacientului în tratament cu Ivacaftor va fi personalizată (ca interval de monitorizare) în funcție de gradul de afectare hepatică/renală si de complicațiile bolii de fond.
Nota. Pentru tratamentul de asociere a Ivacaftor cu tripla terapie ivacaftor/ tezacaftor/elexacaftor a se vedea protocolul R07AX32.

VII. PRESCRIPTORI:

Medici din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie, cu experiență în diagnosticul și tratamentul fibrozei chistice, care vor întocmi dosarul de inițiere al tratamentului si vor emite prima prescripție medicala pentru o perioada de maxim 28 zile de tratament. Este recomandat ca medicii prescriptori să facă parte dintr-o unitate sanitară unde se pot asigura condițiile necesare monitorizării adecvate pentru acești pacienți. După inițierea tratamentului, continuarea acestuia se poate face de medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau de către medicul de familie în baza scrisorii medicale sau a biletului de ieșire de la medicul coordonator.
Recomandarea pentru inițierea tratamentului se face după evaluarea pacientului și a dosarului acestuia și după confirmarea diagnosticului. Se menționează perioada pentru care va fi prescris tratamentul (care nu va fi mai mare de 6 luni în primul an de tratament si 12 luni ulterior, cu reevaluare în vederea continuării).

DOSARUL DE INIȚIERE A TRATAMENTULUI trebuie să cuprindă următoarele documente:

1. Datele de identificare (copii după certificat de naștere, carte de identitate);

2. Referat de justificare, parafat și semnat de medicul specialist/primar pediatru / pneumolog / pneumolog pediatru.

3. Consimțământul informat al părintelui (tutorelui legal) al copilului sau al bolnavului (dacă are vârsta peste 18 ani) (anexa 3 a prezentului protocol); **A fost completat consimțământul** de la părinți și/sau pacient pentru acord privind administrarea:

□DA □NU

4. Bilet de externare sau scrisoare medicală din unitatea sanitara care să ateste diagnosticul de fibroză chistică / mucoviscidoză.

5. Buletin de testare genetică care să ateste diagnosticul de fibroză chistică cu minim o mutație specificată în indicațiile terapeutice ale preparatului, semnat și parafat de un medic specialist / primar genetician;

6. Evaluarea inițială – clinică și paraclinică (**anexa 1** a prezentului protocol);

7. Tratament concomitent (care ar impune modificarea dozelor terapeutice).

Anexa 1
Unitatea sanitara

…….

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

Nume	
Prenume	
Data nașterii ZZ/LL/AAAA	
Data evaluării ZZ/LL/AAAA	
Adresa	
Asigurat la CAS	
Telefon, email	
Nume, prenume mama/ tata/ tutore legal	
Diagnostic complet	
Diagnostic genetic- mutația	
Testul sudorii (valoare / tip de aparat)	
Antecedente personale fiziologice	
Antecedente personale patologice semnificative (afectare pulmonară, digestivă, complicații)	
Date clinice Greutate, Lungime, examen clinic general - elemente patologice	

Date paraclinice	obligatorii la inițierea tratamentului
Testul sudorii (cu maxim 6 luni anterior) valoare/tip aparat	
Test genetic	
TGO	
TGP	
Bilirubină	
Uree serică	
Creatinină serică	
Ecografie hepatică	
Spirometrie	La pacientul peste 6 ani
Data efectuării	
FVC	
FEV1	
Elastaza în materii fecale (pacient cu vârsta 2-6 ani)	
Examen oftalmologic	

SE RECOMANDĂ:

Ivacaftor – forma farmaceutică..... doza:……. Perioada……..
Medic :
Semnătura, parafă:
Data completării Fișei de inițiere:

Anexa 2
Fișa de monitorizare a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză în tratament cu Ivacaftor

Unitatea Sanitara
…….

Tip evaluare
[ ] 6 luni; [ ]12 luni;
Anul inițierii tratamentului cu Ivacaftor

Nume	

Prenume	
Data nașterii ZZ/LL/AAAA	
Data evaluării ZZ/LL/AAAA	
Adresa	
Asigurat la CAS	
Telefon, email	
Nume, prenume mama/tata/tutore legal	
Diagnostic complet	
Date clinice Greutate, Lungime, examen clinic general -elemente patologice	
Date paraclinice	
Testul sudorii * (valoare/tip aparat)	
TGO	
TGP	
Bilirubină	
Uree serică	
Creatinină serică	
Ecografie hepatică#	
Spirometrie	La pacientul peste 6 ani
Data efectuării	
FVC	
FEV1	
Elastaza în materii fecale (pacient cu vârsta 2-6 ani) **	
Examen oftalmologic ***	

*la 6 luni de la inițiere și ulterior anual
**la 6 luni de la inițiere până la 6 ani
***la inițiere și apoi anual la pacientul cu vârstă mai mică de 18 ani
la 6 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual. La pacientul care are afectare hepatică – la 3 luni

SE RECOMANDĂ:

☐ ☐ Continuarea tratamentului cu Ivacaftor – forma farmaceutică.....

doza: ……. perioada…….

☐ ☐ Întreruperea tratamentului cu Ivacaftor

Medic curant :

Semnătură, parafă:

Data completării Fișei de monitorizare:

Anexa 3

FORMULAR PENTRU CONSIMȚĂMÂNTUL PACIENTULUI CU FIBROZA CHISTICĂ ELIGIBIL PENTRU TRATAMENT CU IVACAFTOR-monoterapie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

În situația în care în mod nejustificat nu voi respecta obligațiile asumate, inclusiv cea de a mă prezenta sistematic la controalele periodice stabilite prin protocolul terapeutic pentru fibroza

chistică, care mi-au fost comunicate de către medicul curant acesta are dreptul de a exclude copilul meu din acest program de tratament, așa cum este stipulat în protocolul terapeutic.
În cazul în care evoluția clinică este nefavorabilă sau nu se îndeplinesc criteriile de eficiență, medicul curant poate opta pentru întreruperea tratamentului cu Ivacaftor.

Sunt de acord să respect condițiile de includere în programul de tratament cu Ivacaftor.
Înainte de a începe tratamentul, mă voi prezenta împreună cu copilul meu la medicul curant în vederea instructajului efectuat de medic și de către asistenta medicală privind modul de administrare.

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

Pacient
Semnătura:
Părinte/ Tutore legal:
Semnătura:
Medic curant:
Semnătură:”

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 298 cod (R07AX30): DCI LUMACAFTORUM + IVACAFTORUM

I. INDICAȚII TERAPEUTICE

Lumacaftor/Ivacaftor este indicat pentru tratamentul pacienților cu fibroză chistică (FC), cu vârsta de 1 an si peste cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR.

II. CRITERII DE INCLUDERE

- Pacienții diagnosticați cu fibroză chistică având genotip homozigot pentru mutația F508 prin test genetic
- Testul sudorii la începerea tratamentului (nu este obligatoriu)
- Vârsta de 1 an și peste
- Consimțământ informat: tratamentul va fi început numai după ce pacienții sau părinții, respectiv tutorii legali ai acestora au semnat consimțământul informat privind administrarea medicamentului, acceptarea criteriilor de includere, de excludere și de oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Vârsta sub 1 an
- Pacienții cu fibroză chistică și genotip heterozigot F508
- Refuzul semnării consimțământului informat privind administrarea medicamentului, a criteriilor de includere, excludere respectiv de oprire a tratamentului precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.
- Pacienții cu intoleranță la galactoză, cu deficit total de lactază sau cei cu sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză (pentru componenta de ivacaftor)

IV. CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI

1. ***Efecte adverse respiratorii severe (bronhospasm, dispnee, scăderea marcată a FEV1 față de valoarea inițială)***
2. ***Pacient necompliant la evaluările periodice***
3. ***Renunțarea la tratament din partea pacientului***
4. ***Întreruperea din cauza reacțiilor adverse (altele decât cele respiratorii)***
5. ***Creșteri semnificative ale transaminazelor*** (de exemplu, pacienții cu ALT sau AST ce cresc de mai mult de 5 ori peste limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST ce cresc de mai mult de 3 ori peste LSN și sunt asociate cu bilirubină ce crește de mai mult de 2 ori peste LSN). In aceste cazuri administrarea dozelor trebuie întreruptă până la normalizarea valorilor paraclinice observate. Ulterior va fi evaluat raportul intre beneficiile expectate și riscurile posibile ale reluării tratamentului și se vor lua decizii conforme cu acest raport risc/beneficiu.

V. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Lumacaftor/ivacaftor se poate inița doar de către medicii cu experiență în diagnosticarea si tratamentului fibrozei chistice și doar la pacienții cu genotip homozigot DF508. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, înainte de începerea tratamentului trebuie aplicată o metodă de genotipare precisă și validată, pentru a confirma prezența acestui genotip.

Vârstă	*Greutatea*	*Concentrație*	*Doza (administrare la interval de 12 ore)*	
			Dimineața	***Seara***
Între 1 și < 2 ani	Între 7 kg și < 9 kg	Lumacaftor 75mg/ ivacaftor 94 mg	1 plic	1 plic
	Între 9 kg și < 14 kg	Lumacaftor100 mg/ ivacaftor 125 mg	1 plic	1 plic
	≥ 14 kg	Lumacaftor150mg / ivacaftor 188 mg	1 plic	1 plic
2-5 ani	< 14 kg	Lumacaftor 100 mg / ivacaftor 125 mg	1 plic	1 plic
	≥ 14 kg	Lumacaftor150mg / ivacaftor 188 mg	1 plic	1 plic
Între 6 și 11 ani		Lumacaftor 100 mg/ ivacaftor 125 mg	2 comprimate	2 comprimate
12 ani și peste		Lumacaftor 200 mg/ ivacaftor 125 mg	2 comprimate	2 comprimate

Administrare:
Medicația trebuie administrată sincron cu alimente având un conținut lipidic, la o masă sau o gustare la care se asociază enzime pancreatice.
Plicurile trebuie amestecate într o lingură (aproximativ 5 ml) de alimente semisolide sau lichide (de exemplu iaurt, piure de fructe, lapte, suc, lapte matern,formulă de hrană) și consumate în interval de 1 oră de la amestecare . Alimentele sau lichidele trebuie să fie la sau sub temperatura camerei.
Comprimate: Pacienții trebuie instruiți să înghită comprimatele întregi. Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau sparte înainte de ingerare.
Nu se administrează cu suc de grepfruit sau de portocale roșii, ceai de sunătoare.
Contraindicatii- hipersensibilitate la substanțele active sau excipienți

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

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

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

Tabel 1. Recomandări privind ajustarea dozei la pacienții cu afectare hepatică

Afectare hepatică	Ajustare doză	**Doza zilnică totală**
Afectare ușoară (Child-Pugh Class A)	**Nu necesită ajustarea dozei!**	***Pentru pacienții între 1 și <2 ani*** ***Între 7 kg și < 9 kg*** lumacaftor 150mg/ivacaftor 188 mg ***Între 9kg și< 14 kg*** lumacaftor 200mg/ivacaftor 250 mg ***≥14 kg*** lumacaftor 300mg/ivacaftor 376 mg ***Pentru pacientii intre 2-5 ani si < 14 kg*** Lumacaftor 200mg/ivacaftor 250 mg ***Pentru pacientii intre 2-5 ani ≥ 14 kg*** lumacaftor 300mg/ivacaftor 376 mg ***Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani*** 400 mg lumacaftor + 500 mg ivacaftor ***Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste*** 800 mg lumacaftor + 500 mg ivacaftor

Afectare moderată (Child-Pugh Class B)	***Pentru pacienții între 1 și <2 ani*** ***Între 7 kg și < 9 kg*** lumacaftor 150mg/ivacaftor 188 mg ***Între 9kg și< 14 kg*** lumacaftor 200mg/ivacaftor 250 mg ***≥14 kg*** lumacaftor 300mg/ivacaftor 376 mg ***Pentru pacientii intre 2-5 ani si < 14 kg*** 1 plic de Lumacaftor 100mg/Ivacaftor 125 mg dimineata si un plic seara in zile alternative (1 plic la 2 zile) ***Pentru pacientii intre 2-5 ani ≥ 14 kg*** 1 plic lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg dimineata si un plic seara in zile alternative (o dată la 2 zile) ***Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani*** 2 comprimate de 100 mg/125 mg dimineața + 1 comprimat de 100 mg/125 mg seara (12 ore mai târziu) ***Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste*** 2 comprimate de 200 mg/125 mg dimineața + 1 comprimat de 200 mg/125 mg seara (12 ore mai târziu)	***Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani*** 300 mg lumacaftor + 375 mg ivacaftor ***Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste*** 600 mg lumacaftor + 375 mg ivacaftor
Afectară hepatică severă (Child-Pugh clasa C)	***Pentru pacientii intre 2-5 ani si < 14 k*** 1 plic de Lumacaftor 100mg/Ivacaftor 125 mg dimineata sau mai puțin frecvent Seara nici o doză ***Pentru pacientii intre 2-5 ani ≥ 14 kg*** 1 plic lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg dimineata Seara nici o doză ***Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani*** 1 comprimat de 100 mg/125 mg dimineața + 1 comprimat de 100 mg/125 mg seara (12 ore mai târziu) sau o doză zilnică redusă ***Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste*** 1 comprimat de 200 mg/125 mg dimineața + 1 comprimat de 200 mg/125 mg seara (12 ore mai târziu) sau o doză zilnică redusă	***Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani*** 200 mg lumacaftor + 250 mg ivacaftor sau o doză zilnică redusă ***Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste*** *400 mg* lumacaftor + 250 mg ivacaftor sau o doză zilnică redusă

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

Reacții adverse respiratorii

Reacțiile adverse respiratorii (disconfortul la nivelul toracelui, dispneea, bronhospasmul și respirația anormală) au fost mai frecvente în timpul inițierii terapiei cu lumacaftor/ivacaftor. Evenimentele respiratorii grave au fost observate mai frecvent la pacienții cu afectare respiratorie severă. Experiența clinică la pacienții cu FEV1 < 40 % este limitată și se recomandă monitorizarea suplimentară a acestor pacienți în timpul inițierii terapiei. Nu există experiență privind inițierea tratamentului cu lumacaftor/ivacaftor la pacienții care manifestă o exacerbare pulmonară și, ca atare, inițierea tratamentului la pacienții care manifestă o exacerbare pulmonară, la acel moment, nu este recomandabilă.

Efect asupra tensiunii arteriale

S-a observat creșterea tensiunii arteriale la unii pacienți tratați cu lumacaftor/ivacaftor. Tensiunea arterială trebuie monitorizată periodic, la toți pacienții, pe durata tratamentului.

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

Depresie

Depresia (care include ideație suicidară și tentativă de suicid) a fost raportată la pacienții tratați cu lumacaftor/ivacaftor, apărând de obicei în decurs de trei luni de la inițierea tratamentului și la pacienți cu antecedente de tulburări psihice. În unele cazuri, a fost raportată o ameliorare a simptomelor după reducerea dozei sau întreruperea tratamentului. Pacienții (și persoanele care au grijă de pacienți) trebuie avertizați cu privire la necesitatea de a monitoriza apariția dispoziției depresive, gândurilor suicidare sau schimbărilor neobișnuite de comportament și de a solicita imediat sfatul medicului în cazul apariției acestor simptome.

Tabel 2. Interacțiuni medicamentoase

Medicament	**Efect asupra LUM/IVA si respectiv a medicamentului**	**Recomandare**
montelukast	↔ LUM, IVA ↓ montelukast	Nu se recomandă ajustarea dozei de montelukast, monitorizarea clinică la administrarea concomitentă lumacaftor/ivacaftor poate reduce eficacitatea montelukast.
fexofenadină	↔ LUM, IVA ↑ sau ↓ fexofenadină	Poate fi necesară ajustarea dozei de fexofenadină pentru a obține efectul clinic dorit. Lumacaftor/ivacaftor poate modifica expunerea la fexofenadină.
eritromicină	↔ LUM ↑ IVA ↓ eritromicină	Alternativă la eritromicină = azitromicina. Lumacaftor/ivacaftor poate reduce eficacitatea eritromicinei
claritromicină, telitromicină	↔ LUM ↑ IVA telitromicină ↓ claritromicină ↓	Nu se recomandă ajustarea dozei de LUM/IVA atunci când este inițiat tratamentul cu claritromicină sau telitromicină la pacienții la care se administrează în momentul respectiv lumacaftor/ivacaftor. Doza de LUM/IVA trebuie redusă la un comprimat pe zi în prima săptămână de tratament atunci când tratamentul cu LUM/IVA este inițiat la pacienții la care se administrează în momentul respectiv aceste antibiotice. Alternativă = azitromicină. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestor antibiotice
carbamazepină, fenobarbital, fenitoină	↔ LUM ↓ IVA ↓ carbamazepină, fenobarbital, fenitoină	Utilizarea concomitentă de LUM/IVA cu aceste anticonvulsivante nu este recomandată.
itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol	↔ LUM ↑ IVA ↓ itraconazol, ketoconazol ↓ posaconazol	Nu se recomandă ajustarea dozei de LUM/IVA atunci când este inițiat tratamentul cu aceste antifungice la pacienții la care se administrează în momentul respectiv LUM/IVA. Doza de LUM/IVA trebuie redusă la un comprimat pe zi în prima săptămână de tratament atunci când tratamentul este inițiat la pacienții la care se administrează în momentul respectiv aceste antifungice. Utilizarea concomitentă de LUM/IVA cu aceste antifungice nu este recomandată. Pacienții trebuie monitorizați atent pentru depistarea eventualelor infecții fungice invazive. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestor antifungice
fluconazol	↔ LUM ↑ IVA ↓ fluconazol	Nu se recomandă ajustarea dozei de LUM/IVA atunci când se administrează concomitent cu fluconazol. Poate fi necesară o doză mai mare de fluconazol pentru a obține efectul clinic dorit, LUM/IVA poate reduce eficacitatea fluconazol
ibuprofen	↔ LUM, IVA ↓ ibuprofen	Poate fi necesară o doză mai mare de ibuprofen pentru a obține efectul clinic dorit, LUM/IVA poate reduce eficiența ibuprofen

rifabutină, rifampicină, rifapentină	↔ LUM ↓ IVA ↓ rifabutină ↔ rifampicină, rifapentină	Utilizarea concomitentă nu este recomandată. Expunerea la ivacaftor va fi scăzută, ceea ce poate reduce eficacitatea LUM/IVA. Poate fi necesară o doză mai mare de rifabutină pentru a obține efectul clinic dorit, LUM/IVA poate reduce eficacitatea rifabutinei.
midazolam, triazolam	↔ LUM, IVA ↓ midazolam, triazolam	Utilizarea concomitentă LUM/IVA nu este recomandată, reduce eficacitatea acestora
Contraceptive hormonale: etinil estradiol, noretindronă și alți progestogeni	↓ etinil estradiol, noretindronă și alți progestogeni	Contraceptivele hormonale nu trebuie luate în considerare ca metodă de contracepție eficace atunci când sunt administrate concomitent cu LUM/IVA, deoarece le poate reduce eficacitatea.
ciclosporină, everolimus, sirolimus, tacrolimus (utilizate după transplantul de organe)	↔ LUM, IVA ↓ ciclosporină, everolimus, sirolimus, tacrolimus	Utilizarea concomitentă nu este recomandată. LUM/IVA reduce eficacitatea acestora. Utilizarea de lumacaftor/ivacaftor la pacienții cu transplant de organe nu a fost studiată
Inhibitori ai pompei de protoni: esomeprazol, lansoprazol, omeprazol	↔ LUM, IVA ↓ esomeprazol, lansoprazol, omeprazol	Poate fi necesară o doză mai mare de inhibitori ai pompei de protoni pentru a obține efectul clinic dorit. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestora.
Remedii din plante: sunătoare (Hypericum perforatum)	↔ LUM ↓ IVA	Utilizarea concomitentă nu este recomandată.
digoxină	↔ LUM, IVA ↑ sau ↓ digoxină	Concentrația serică a digoxinei trebuie monitorizată și doza trebuie stabilită treptat pentru a obține efectul clinic dorit.
dabigatran	↔ LUM, IVA ↑ sau ↓ dabigatran	Monitorizarea clinică adecvată în cazul administrării concomitente, poate fi necesară ajustarea dozei de dabigatran
Warfarină și derivați	↔ LUM, IVA ↑ sau ↓ warfarină	Monitorizare INR pentru evaluarea efectului warfarinei
Antidepresive: citalopram, escitalopram, sertralină	↔ LUM, IVA ↓ citalopram, escitalopram, sertralină	Poate fi necesară o doză mai mare de antidepresive pentru a obține efectul clinic dorit. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestora.
bupropionă	↔ LUM, IVA ↓ bupropionă	Poate fi necesară o doză mai mare de bupropionă pentru a obține efectul clinic dorit. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acesteia.
Corticosteroizi sistemici: metilprednisolon, prednison	↔ LUM, IVA ↓ metilprednisolon, prednison	Poate fi necesară o doză mai mare de corticosteroizi sistemici pentru a obține efectul clinic dorit. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestora.
Blocante ale receptorilor H2: ranitidină	↔ LUM, IVA ↑ sau ↓ ranitidină	Poate fi necesară ajustarea dozei de ranitidină pentru a obține efectul clinic dorit.
Hipoglicemiante orale: repaglinidă	↔ LUM, IVA ↓ repaglinidă	Poate fi necesară o doză mai mare de repaglinidă pentru a obține efectul clinic dorit. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acesteia.

Notă: ↑ = creștere, ↓ = scădere, ↔ = nicio modificare; LUM = lumacaftor; IVA = ivacaftor.
Notă : studiile despre interacțiunile medicamentoase s-au efectuat doar la pacienții adulți.
Cât privește sarcina și alăptarea nu există date suficiente.
Poate produce amețeală, deci este necesară prudență în timpul condusului la acești pacienți.

Pacienţii care primesc inhibitori puternici CYP3A necesită ajustarea dozelor

Daca la inițierea tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor pacienții primesc deja inhibitori puternici CYP3A se recomandă admnistrarea astfel:

- Varsta între 1 și < 2 ani 1 plic din doza recomandată funcție de greutate in zile alternative 1 saptamana apoi se admnistreaza doza recomandata normal
- Varsta 2 - 5 ani 1 plic din doza recomandată funcție de greutate in zile alternative 1 săptămână apoi se administrează doza recomandata normal
- Peste 6 ani : 1 comprimat zilnic din doza recomandată în funcție de vârstă 1 săptămână apoi se vor administra dozele recomandate în mod normal

Dacă pacientii au întrerupt mai mult de 1 săptămână tratamentul cu Lumacaftor/Ivacaftor și primesc în continuare tratament cu inhibitori puternici CYP3A reintroducerea tratamentului cu modulator CFTR se efectueaza după aceleași recomandări de mai sus.

I. MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU LUMACAFTOR/ IVACAFTOR

La **includerea în tratamentul** cu LUMACAFTOR/IVACAFTOR se documentează în dosarul pacientului:

- Rezultatul analizei genetice care confirmă prezența genotipului homozigot DF508
- Evaluarea clinică conform Fișei de evaluare clinică inițială **(anexa 1)**
- Consimțământul informat al pacientului (reprezentant legal) **(anexa 3)**

Monitorizarea pacientului pe parcursul tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor:

- Evaluarea la inițierea tratamentului **(anexa 1)**
- Evaluarea la fiecare 3 luni de la inițierea tratamentului in primul an si apoi anual **(anexa 2)**

Monitorizarea tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor după primul an de la inițierea acestuia se va face anual conform fișei de monitorizare- (anexa 2).

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

VII. PRESCRIPTORI:

Medici din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie, cu experiență în diagnosticul și tratamentul fibrozei chistice, care vor întocmi dosarul de inițiere al tratamentului și vor emite prima prescripție medicală pentru o perioadă de 28 zile de tratament (menționăm că deoarece cutia asigură tratamentul pentru 28 de zile, rețeta va fi eliberată separat de celelalte medicamente cuprinse în Programul curativ 6.4 Mucoviscidoză care sunt recomandate pe o durata diferită de timp).

Este recomandat ca medicii care initiaza tratamentul să facă parte dintr-o unitate sanitară unde se pot asigura condițiile necesare monitorizării adecvate pentru acești pacienți.

După inițierea tratamentului, continuarea prescrierii acestuia se poate face de către medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie, din teritoriu sau de către medicul de familie în baza scrisorii medicale emisă de medicul care inițiază tratamentul.

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

DOSARUL DE INIȚIERE A TRATAMENTULUI trebuie să cuprindă următoarele documente:

1. **Datele de identificare** (copii după certificat de naștere, carte de identitate)
2. **Consimțământul informat** al părintelui (tutorelui legal), al copilului, sau al bolnavului (dacă are vârsta peste 18 ani) (anexa 3)
3. **Bilet de externare** sau scrisoare medicală din unitatea sanitară care să ateste diagnosticul de fibroză chistică/mucoviscidoză
4. **Buletin de testare genetică** care să ateste genotip homozigot F508
5. **Evaluarea inițială** – clinică și paraclinică (**anexa 1**)
6. **Tratament concomitent** (care ar impune modificarea dozelor terapeutice)

Anexa 1

Unitatea Sanitară.....

Fișa de evaluare inițială în vederea includerii în tratament cu Lumacaftor/Ivacaftor

Nume	
Prenume	
Data nașterii ZZ/ LL/ AAAA	
Data evaluării ZZ/ LL/ AAAA	
Adresa	
Asigurat la CAS	
Telefon, email	
Nume, prenume mama/ tata/ tutore legal	
Diagnostic complet	
Diagnostic genetic	
Testul sudorii (valoare / tip de aparat) - opțional	
Antecedente personale fiziologice	
Antecedente personale patologice semnificative (afectare pulmonară, digestivă, complicații)	
Date clinice: Greutate, talie, examen clinic general - elemente patologice	
Date paraclinice	obligatorii la inițierea tratamentului
Test genetic	
TGO	
TGP	
Bilirubină	
Uree serică	
Creatinină serică	
Ecografie hepatică	

Spirometrie (la varsta ≥ 6 ani)	
Data efectuării	
FVC	
FEV1	
Tensiune arterială	
Examen oftalmologic	
Test de sarcină (daca e cazul)	

SE RECOMANDĂ:
Lumacaftor/Ivacaftor – doza:…….Perioada……
Medic :Semnătura, parafă. Data completării Fișei de inițiere:

Anexa 2

Fișa de monitorizare a pacientului cu Fibroză în tratament cu Lumicaftor/Ivacaftor

Unitatea sanitară.....

Tip evaluare

[ ] 3 luni; [ ] 6 luni; [ ] 9 luni; [ ]12 luni;

Anul inițierii tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor:…….

Nume	
Prenume	
Data nașterii (ZZ/ LL/ AAAA)	
Data evaluării(ZZ/ LL/ AAAA)	
Adresă	
Asigurat la CAS	
Telefon, email	
Nume, prenume mamă/tată/tutore legal	
Diagnostic complet	
Date clinice: Greutate, Talie, Examen clinic general -elemente patologice	
Date paraclinice	
TGO	
TGP	
Bilirubină	
Uree serică	
Creatinină serică	
Ecografie hepatică#	
Tensiune arteriala	
Spirometrie (la varsta ≥ 6 ani)	
Data efectuării	
FVC	
FEV1(la varsta de peste 6 ani)	
Examen oftalmologic *	

*la 12 luni
la 6 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual. La pacientul care are afectare hepatică – la 3 luni

SE RECOMANDĂ:
Continuarea tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor
- forma farmaceutică.....
- doza: ……. perioada…….

Întreruperea tratamentului cu Lumicaftor/Ivacaftor
Motivele care au dus la întreruperea tratamentului :

Medic curant :
Semnătură, parafă:
Data completării Fișei de monitorizare:

Anexa 3

FORMULAR PENTRU CONSIMȚĂMÂNTUL PACIENTULUI CU FIBROZĂ CHISTICĂ ELIGIBIL PENTRU TRATAMENT CU LUMACAFTOR/ IVACAFTOR (ORKAMBI)

Subsemnatul(a) ….....…….....……, cu CI/BI .....
pacient/părinte/tutore legal al copilului .....
cu CNP …… diagnosticat cu fibroză chistică, homozigot F508del (pacient adult/copil care îndeplinește criteriile de includere) am fost informat de către …….....…… privind tratamentul medical al bolii cu Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi).

Orkambi este un medicament care conține următoarele subtanțe active: lumacaftor și ivacaftor. Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) granule este indicat pentru tratamentul pacienților cu fibroză chistică (FC), cu vârsta de 1 an și peste, cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR. Pentru copiii cu vârsta de 6 ani și peste se administrează Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) comprimate.
Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de o persoană din 10): infecții de căi respiratorii superioare, rinofaringită, cefalee, amețeală, congestie nazală, dispnee, tuse productivă, creșterea producției de spută, dureri abdominale, diaree, greață, suprainfecții bacteriene.

Reacții adverse frecvente (pot afecta mai puțin de 1 persoană din 10): rinită, otalgie, tinitus, congestie timpanică, tulburări vestibulare, odinofagie, congestie sinusală, hiperemie faringiană, bronhospasm, flatulență, vărsături, creșteri ale valorilor transaminazelor, erupție cutanată tranzitorie, formațiuni la nivelul sânilor, menstruație neregulată, dismenoree, metroragie.

Reacții adverse mai rar întâlnite: hipertensiune arterială, hepatită colestatică, encefalopatie hepatică, congestie auriculară, menoragie, amenoree, polimenoree, oligomenoree, durere sau inflamație la nivel mamelonar.

Tratamentul cu Orkambi nu este indicat la copii cu vârsta sub 1 an, sau dacă pacientul este alergic la Orkambi, sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament, sau dacă pacientul primește tratament cu rifampicină, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină.

Orkambi poate afecta modul de acțiune al altor medicamente!

Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (în cazul că sunteți pacient) sau copilul dumneavoastră (dacă sunteți părinte de pacient) primiți sau s-ar putea să primiți alte medicamente concomitent cu Orkambi.

Spuneți medicului dacă primiți dvs. sau copilul dvs. (ca pacient) oricare dintre următoarele medicamente:

Medicament	Indicație	Da
Rifampicină	tratamentul tuberculozei	
Fenobarbital, Carbamazepină, Fenitoină	inducerea somnului, prevenirea convulsiilor	
Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Fluconazol Voriconazol,	tratamentul infecțiilor fungice	
Claritromicină Eritromicină	tratamentul infecțiilor bacteriene	
Digoxină	tratamentul sau prevenția insuficienței cardiace	
Ciclosporină, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus	tratament imunosupresiv specific post transplant de organ, anti-tumorale	
Corticoizi doze mari	tratamentul afecțiunilor inflamatorii asociate	
Warfarină și derivați	profilaxia embolismului, tulburări de ritm cardiac	

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

Se recomandă a se efectua analize ale sângelui înainte de tratamentul cu Orkambi și periodic în timpul tratamentului. Dacă pacientul are orice afecțiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcțiile hepatice și renale, funcția pulmonară și afectarea oftalmologică conform recomandarilor de monitorizare la 3, 6, 9 și 12 luni sau de câte ori consideră necesar în funcție de evoluția pacientului.

Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a copilului aflat în tratament, a eficienței și a posibilelor reacții adverse ale terapiei cu Orkambi, am obligația de a mă prezenta la medicul curant pentru control la 3, 6, 9, 12 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual, în unitatea sanitară unde a fost inițiat tratamentul și să respect protocolul de tratament și supraveghere, așa cum a fost publicat și mi-a fost explicat de către medic, sau ori de câte ori apar modificări în evoluția stării de sănătate a copilului meu (dacă sunt părinte/tutore legal) sau a mea (dacă sunt pacient) sau la solicitarea medicului curant.

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

În cazul în care evoluția clinică este nefavorabilă sau riscurile prin efecte adverse depășesc beneficiile, medicul curant poate opta pentru întreruperea tratamentului cu Orkambi.

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

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

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

Pacient:
Semnătura:
Părinte/ Tutore legal:
Semnătura:
Medic curant:
Semnătură:
Data:”

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 315 cod (R07AX32): DCI IVACAFTORUM + TEZACAFTORUM + ELEXACAFTORUM

1. INDICAȚII TERAPEUTICE

IVACAFTORUM+ TEZACAFTORUM+ELEXACAFTORUM (IVA/TEZ/ELX) este indicat, în cadrul unei scheme de administrare în asociere cu ivacaftor 59,5 mg, 75 mg sau 150 mg la pacienți cu vârsta de 2 ani și peste cu fibroză chistică care prezintă cel puțin o mutație F508del la nivelul genei CFTR.

2. CRITERII DE INCLUDERE

- Pacienții diagnosticați cu fibroză chistică având mutația mai sus menționată
- Vârsta de 2 ani și peste
- Test genetic care să confirme prezența mutației
- Consimțământ informat: tratamentul va fi început numai după ce pacienții sau părinții respectiv tutorii legali ai acestora au semnat consimțământul informat privind administrarea medicamentului, acceptarea criteriilor de includere, de excludere și de oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.

3. CRITERII DE EXCLUDERE

- Vârsta sub 2 ani
- Pacienții cu fibroză chistică care nu prezintă mutația menționată anterior
- Refuzul semnării consimțământului informat privind administrarea medicamentului, a criteriilor de includere, excludere respectiv de oprire a tratamentului precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.
- Pacienții cu intoleranță la galactoză, cu deficit total de lactază sau cei cu sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză(componenta ivacaftor)

4. CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI

- ***Pacient necompliant la evaluările periodice***
- ***Renunțarea la tratament din partea pacientului***
- ***Întreruperea din cauza reacțiilor adverse***
- ***Absența eficienței***

  Se consideră că tratamentul **este eficient** dacă se constată :
  - Scăderea valorii obținute la testul sudorii cu 20 mmol/l sau cu cel puțin 20 % din valoarea inițială sau
  - creșterea FEV_1 cu cel puțin 5% din valoarea preexistentă la spirometria de la 12 luni
  - Reducerea cu 20% a exacerbărilor pulmonare
  - Îmbunătățirea BMI
- ***Creșteri semnificative ale transaminazelor*** (de exemplu, pacienții cu ALT sau AST ce cresc de mai mult de 5 ori peste limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST ce cresc de mai mult de 3 ori peste LSN si sunt asociate cu bilirubină ce creste de mai mult de 2 ori peste LSN). In aceste cazuri administrarea dozelor trebuie întreruptă până la normalizarea valorilor paraclinice observate. Ulterior va fi evaluat raportul

intre beneficiile expectate și riscurile posibile ale reluării tratamentului si se vor lua decizii conforme cu acest raport risc/beneficiu.

5. DOZE SI MOD DE ADMINISTRARE

Forma de prezentare
Kaftrio 60 mg/40/ mg /80 mg granule -plicuri
Kaftrio 75 mg /50mg /100 mg granule -plicuri
Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimate filmate
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimate filmate

IVA/TEZ/ELX se poate inița doar de către medicii prescriptori. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, înainte de începerea tratamentului trebuie aplicată o metodă de genotipare precisă și validată, pentru a confirma prezența mutației indicate in criteriile de includere.

Tabel 1. Administrare IVA/TEZ/ELX în terapie combinată cu Ivacaftor

Varsta	*Doza de dimineata*	*Doza de seara*
2-6 ani, <14 kg	1 plic granule continând fiecare ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg	1 plic granule conținând fiecare ivacaftor 59,5 mg
2- 6 ani ≥ 14 kg	1 plic granule continând fiecare ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	1 plic granule conținând fiecare ivacaftor 75 mg
6 ani și $< 12\ ani$ cu $G < 30\ kg$	Două comprimate, conținând fiecare ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg	Un comprimat conținând ivacaftor 75 mg
6 ani și $< 12\ ani$ cu $G \geq 30$ kg	Două comprimate, conținând fiecare ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Un comprimat conținând ivacaftor 150 mg
≥12 ani	Două comprimate, conținând fiecare ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Un comprimat conținând ivacaftor 150 mg

Administrare:

IVA/TEZ/ELX trebuie administrat sincron cu alimente având un conținut lipidic, la o masă sau gustare la care se asociază enzime pancreatice. Pacienții trebuie instruiți să înghită comprimatele întregi. Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau sparte înainte de ingerare. Plicurile se dizolva in alimente semisolide sau lichide (piure de fructe, iaurt, lapte, budinca), la temperatura camerei , condiție în care amestecul este stabil 1 ora.

Doza de dimineață și cea de seară trebuie luate la interval de aproximativ 12 ore, cu alimente care conțin lipide

Doză omisă
Dacă au trecut 6 ore sau mai puțin de la doza de dimineață sau de seară omisă, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil și să continue conform schemei inițiale.
Dacă au trecut mai mult de 6 ore de la:

- doza de dimineață omisă, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil și nu trebuie să ia doza de seară. Următoarea doză de dimineață programată trebuie luată la ora obișnuită.
- doza de seară omisă, pacientul nu trebuie să ia doza omisă. Următoarea doză de dimineață programată trebuie luată la ora obișnuită.

Doza de dimineață și cea de seară nu trebuie administrate în același timp.

IVA/TEZ/ELX nu se administrează cu suc de grape-fruit sau de portocale roșii .
Contraindicații: IVA/TEZ/ELX nu se administrează la pacienți cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Atenționări și precauții speciale:
La administrarea concomitentă cu inhibitori moderați ai CYP3A (de exemplu, fluconazol, eritromicină, verapamil) sau inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicină și claritromicină), doza trebuie redusă conform Tabelului 2 .

Tabelul 2. Planul de administrare a dozelor pentru administrarea concomitentă cu inhibitori moderați și puternici ai CYP3A				
Inhibitori moderați ai CYP3A				
	Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3	Ziua 4*
Doza de dimineață	Două comprimate de IVA/TEZ/ELX	Un comprimat de IVA	Două comprimate de IVA/TEZ/ELX	Un comprimat de IVA
	1 plic IVA/TEZ/ELX	1 plic IVA	1 plic IVA/TEZ/ELX	1 plic IVA
Doza de seară ^	Nici o doză			
* Se continuă administrarea dozelor cu două comprimate de IVA/TEZ/ELX și un comprimat de IVA în zile alternative. ^ Doza de seară de un comprimat /plic de IVA nu trebuie administrată.				
Inhibitori puternici ai CYP3A				
	Ziua 1	Ziua2	Ziua3	Ziua 4#
Doza de dimineată	Două comprimate de IVA/TEZ/ELX	Nici o doză	Nici o doză	Două comprimate de IVA/TEZ/ELX
	1 plic IVA/TEZ/ELX de 2 ori pe săptămână la interval de 3-4 zile			
Doza de seară^	Nici o doză			
# Se continuă administrarea dozelor cu două comprimate de IVA/TEZ/ELX de două ori pe săptămână, la interval de aproximativ 3 până la 4 zile. ^ Doza de seară de un comprimat /plic de IVA nu trebuie administrată.				

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții vârstnici

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă tratamentul la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, utilizarea Kaftrio trebuie avută în vedere numai atunci când există o indicație medicală clară și se preconizează că beneficiile depășesc riscurile. Dacă este utilizat, trebuie să se administreze cu precauție, într-o doză redusă (vezi Tabelul 3). Nu s-au efectuat studii la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C), însă se preconizează ca expunerea să fie mai mare decât la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu trebuie tratați cu Kaftrio. Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A).
Tabelul 3: Recomandări de utilizare la pacienții cu insuficiență hepatică

	Ușoară (Child-Pugh clasa A)	Moderată (Child-Pugh clasa B)*	Severă (Child-Pugh clasa C)
Dimineața	Nicio ajustare a dozei -două comprimate de IVA/TEZ/ELX -un plic IVA/TEZ/ELX	Nu se recomandă administrarea* Dacă este utilizat: alternați în fiecare zi între administrarea de două comprimate de IVA/TEZ/ELX și un comprimat de	Nu trebuie utilizat

		IVA/TEZ/ELX	
		Ziua 1-3 – 1plic IVA/TEZ/ELX Ziua 4- nu se admnistrează Ziua 5-6- 1plic IVA/TEZ/ELX Ziua 7- nu se admnistrează	
Seara	Nicio ajustare a dozei (un comprimat / 1 plic de IVA)	Nici un comprimat / plic de IVA	Nu trebuie utilizat
* La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, utilizarea IVA/TEZ/ELX trebuie avută în vedere numai atunci când există o nevoie medicală evidentă și se preconizează că beneficiile depășesc riscurile.			

Insuficiență renală. Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată. Nu există experiență la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiul terminal.

Pacienți după un transplant de organ Nu s-a studiat administrarea IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA la pacienții cu FC cărora li s-a efectuat un transplant de organ. Prin urmare, utilizarea la pacienți cu transplant nu este recomandată.

Tabel 4. Interacțiuni medicamentoase

Medicament	Efect asupra IVA/TEZ/ELX	Recomandare
Rifampicina, Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoina, Sunătoarea (*Hypericum perforatum*)	Reduc semnificativ nivelul plasmatic	Nu se asociază
Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telitromicină, Claritromicină	Cresc nivelul plasmatic	**Inhibitori puternici ai CYP3A- vezi recomandări tabel 2**
Fluconazol,eritromicină	Creste nivelul plasmatic	**Inhibitori moderați ai CYP3A-vezi recomandări tabel 2**
Digoxină, Ciclosporină, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus	crește nivelul plasmatic al acestor medicamente	Se recomandă prudență, asocierea determină accentuarea efectelor secundare ale acestor medicamente
Warfarină și derivați	crește nivelul plasmatic al acestora	Monitorizare INR pentru evaluarea efectului și urmărirea reacțiilor adverse ale warfarinei
Contraceptive orale	Fără efect	Fără modificarea dozelor

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

Cat privesc sarcina și alăptarea nu există date suficiente. Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea IVA/TEZ/ELX în timpul sarcinii. In ceea ce priveste alăptarea nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu IVA/TEZ/ELX având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie. obținute din sarcini).

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

Tabelul 5. Reacții adverse

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	**Reacții adverse**	**Frecvență**
Infecții și infestări	Infecție a tractului respirator superior*, rinofaringită	foarte frecvente
	Rinită*, gripă*	frecvente

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie*	frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee*, amețeală*	foarte frecvente
Tulburări acustice și vestibulare	Durere auriculară, disconfort auricular, tinitus, hiperemia membranei timpanice, tulburare vestibulară	frecvente
	Congestie auriculară	mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Durere orofariangiană, congestie nazală*	foarte frecvente
	Rinoree*, congestie sinusală, eritem faringian, respirație anormală*	frecvente
	Respirație șuierătoare*	mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Diaree*, durere abdominală*	foarte frecvente
	Greață, durere abdominală în cadranul superior*, flatulență*	frecvente
Tulburări hepatobiliare	Creșteri ale valorilor transaminazelor	foarte frecvente
	Alanin aminotransferază crescută*, aspartat aminotransferază crescută*	frecvente
	Leziune hepatică‡	cu frecvență necunoscută
	Creșteri ale bilirubinei totale‡	cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie*	foarte frecvente
	Acnee*, prurit*	frecvente
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Formațiune mamară	frecvente
	Inflamația sânului, ginecomastie, tulburări mamelonare, durere mamelonară	mai puțin frecvente
Investigații diagnostice	Prezența de bacterii în spută	foarte frecvente
	Creatinfosfokinază sanguină crescută*	frecvente
	Tensiune arterială crescută*	mai puțin frecvente

*Reacții adverse observate în timpul studiilor clinice cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA.
‡Raportare de leziune hepatică (creșteri ale valorilor ALT și AST și ale bilirubinei totale) provenită din datele după punerea pe piață pentru IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA. Aceasta a inclus, de asemenea, insuficiență hepatică ce a dus la transplant la un pacient cu ciroză și hipertensiune portală preexistente. Frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.

6. MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU IVACAFTORUM+ TEZACAFTORUM+ELEXACAFTORUM

La **includerea în Programul de tratament** cu **IVA/TEZ/ELX** se va completa Fișa de evaluare clinică inițială **(anexa 1) la care se vor anexa documentele medicale care confirmă diagnosticul pacientului (test genetic, testul sudorii, scrisoare medicală).**

Monitorizarea pacientului pe parcursul tratamentului cu **IVA/TEZ/ELX**:

- **Inițierea tratamentului (anexa 1)**
- **Luna a 1/3/6/9/ a de la inițierea tratamentului (anexa 2)** , datele fiind completate conform planului de monitorizare
- **Luna a 12 -1 și ulterior anual (anexa 3)**
- Evaluarea complianței la tratament, verificarea modului de administrare a tratamentului si al medicației concomitente ce poate interfera cu acțiunea IVA/TEZ/ELX, precum și prezența efectelor adverse, se vor efectua la fiecare vizită de monitorizare.

Monitorizarea pacientului în tratament cu **IVA/TEZ/ELX** va fi personalizată (ca interval de monitorizare) în funcție de gradul de afectare hepatică/renală si de complicațiile bolii de fond.

7. PRESCRIPTORI

Medici din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie, cu experiență în diagnosticul și tratamentul fibrozei chistice, care vor întocmi dosarul de inițiere al tratamentului si vor emite prima prescriptie medicală pentru o perioada de maxim 28 zile de tratament. După inițierea tratamentului, continuarea acestuia se poate face de medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau de către medicul de familie în baza scrisorii medicale sau a biletului de ieșire.

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

DOSARUL DE INIȚIERE A TRATAMENTULUI trebuie să cuprindă următoarele documente:

1. **Datele de identificare** (copii după certificat de naștere, carte de identitate);
2. **Consimțământul informat** al părintelui (tutorele legal) al copilului sau al bolnavului (dacă are vârsta peste 18 ani) (anexa 4 a prezentului protocol);
3. **A fost completat consimțământul** de la părinți și/sau pacient pentru acord privind administrarea:
   □DA □NU
4. **Bilet de externare** sau scrisoare medicală care să ateste diagnosticul de fibroză chistică / mucoviscidoză si indicatia de tratament.
5. **Buletin de testare genetică** care să ateste mutația specificată în indicațiile terapeutice ale preparatului
6. **Evaluarea inițială** – clinică și paraclinică (**anexa 1** a prezentului protocol);
7. **Tratament concomitent** (care ar impune modificarea dozelor terapeuti

Anexa 1

Unitatea sanitară

…….

Fișa de evaluare inițială în vederea includerii în tratament cu IVA/TEZ/ELX a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză

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

Antecedente personale patologice semnificative (afectare pulmonară, digestivă, complicații),declin FEV1, frecvența exacerbărilor pulmonare în ultimii 2 ani	
Date clinice Greutate, Lungime, IMC, TA, examen clinic general - elemente patologice	
Date paraclinice	obligatorii la inițierea tratamentului
Testul sudorii valoare/tip aparat	
TGO	
TGP	
Bilirubină	
hemogramă	
CK	
Uree serică	
Creatinină serică	
Examen spută	
Ecografie hepatică	
Spirometrie /data	
FVC	
FEV1	
Examen oftalmologic *	

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

SE RECOMANDĂ:
IVA/TEZ/ELX (KAFTRIO)
Doza:…….
Perioada……..
+ IVACAFTOR
Doza: Perioada:
Medic : Semnătura, parafă:
Data completării Fișei de inițiere:

Anexa 2
Fișa de monitorizare a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză în tratament cu IVA/TEZ/ELX

Unitatea sanitară
…….
Tip evaluare
[ ] 1 luni; [ ]3 luni; [ ] 6 luni; [ ]9 luni;

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

Istoric -afectare pulmonară, digestivă, complicații,declin FEV1, frecvența exacerbărilor pulmonare – număr,interval între 2 evenimente,număr spitalizări	
Date clinice Greutate, Lungime, IMC,TA,examen clinic general - elemente patologice	
Date paraclinice	
Testul sudorii * (valoare/tip aparat)	
TGO	
TGP	
Bilirubină	
Uree serică	
Creatinină serică	
Examen spută	
Ecografie hepatică#	
Spirometrie [a]	
Data efectuării	
FVC	
FEV1	
Elastaza în materii fecale **	
Examen oftalmologic ***	
Evenimente adverse, efecte secundare , intrerupere tratament – motiv, perioadă	

[a]Daca FEV1 < 40 % - test mers 6 minute la 6 luni ți la 12 luni
* anual
**la 12 luni de la inițiere și ulterior anual
***la inițiere și apoi anual la pacientul cu vârstă mai mică de 18 ani
la 3 luni la pacientul care are afectare hepatică , la 6 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual

SE RECOMANDĂ:

 Continuarea tratamentului cu **IVA/TEZ/ELX** + Ivacaftor

doza: ……. perioada…….

 Întreruperea tratamentului cu **IVA/TEZ/ELX+Ivacaftor**

Medic : Semnătură, parafă:

Data completării fișei:

Anexa 3

Fișa de monitorizare a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză în tratament cu

IVA/TEZ/ELX

Unitatea sanitară

…….

Tip evaluare

[ ]12 luni de la inițiere/ [ ]anual

Anul inițierii tratamentului cu **IVA/TEZ/ELX**

Nume	
Prenume	
Data nașterii ZZ/LL/AAAA	
Data evaluării ZZ/LL/AAAA	
Adresa	
Asigurat la CAS	

Telefon, email	
Nume, prenume mama/ tata/ tutore legal	
Diagnostic complet	
Istoric -afectare pulmonară, digestivă, complicații,declin FEV1, frecvența exacerbărilor pulmonare	
Date clinice Greutate, Lungime, TA,examen clinic general - elemente patologice	
Date paraclinice	
Testul sudorii (valoare/tip aparat)	
TGO	
TGP	
Bilirubină	
Uree serică	
Creatinină serică	
Examen spută	
Ecografie hepatică	
Spirometrie	
Data efectuării	
FVC	
FEV1	
Elastaza în materii fecale	
Examen oftalmologic	
Evenimente adverse, efecte secundare , intrerupere tratament – motiv, perioadă	

SE RECOMANDĂ:
 Continuarea tratamentului cu **IVA/TEZ/ELX**, doza: …….....
perioada…… + IVACAFTOR doza..... perioada.....
 Întreruperea tratamentului cu **IVA/TEZ/ELX+IVACAFTOR**
Medic : Semnătură, parafa Data :

Anexa 4
FORMULAR PENTRU CONSIMȚĂMÂNTUL PACIENTULUI CU FIBROZA CHISTICĂ ELIGIBIL PENTRU TRATAMENT CU IVA/TEZ/ELX

Subsemnatul(a)
…….....……, cu CI/BI…….....…pacient /părinte/tutore legal al copilului.....……..... cu CNP …….....diagnosticat cu fibroză chistică și genotip DF508 (minim) am fost informat de către …….....…… privind tratamentul medical al bolii cu **IVA/TEZ/ELX in asociere cu Ivacaftor.**

Kaftrio este un medicament care conține substanțele active

- ivacaftor (ivacaftorum) 37,5 mg/ tezacaftor (tezacaftorum) 25 mg și elexacaftor (elexecaftorum) 50 mg comprimate filmate sau
- ivacaftor (ivacaftorum) 75 mg, tezacaftor (tezacaftorum) 50 mg și elexacaftor (elexacaftorum) 100 mg sub formă de comprimate
- ivacaftor (ivacaftorum) 60 mg, tezacaftor (tezacaftorum) 40 mg și elexacaftor (elexacaftorum) 80 mg sub formă de granule

- ivacaftor (ivacaftorum) 75mg, tezacaftor (tezacaftorum) 50 mg și elexacaftor (elexacaftorum) 100 mg sub formă de granule

Kaftrio se utilizează in asociere cu Kalydeco (Ivacaftor) în tratamentul pacienților cu fibroză chistică cu vârste de 2 ani și peste care au mutația descrise anterior. Efectul combinat al ELX, TEZ și IVA este creșterea cantității și funcției CFTR-F508del la nivelul suprafeței celulei, ceea ce are ca rezultat o creștere a activității CFTR.Acest efect a fost demonstrat în cadrul unor studii clinice care au stat la baza aprobării de către Agenția Europeană a Medicamentului a acestui medicament pentru fibroza chistică / mucoviscidoză.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de o persoană din 10): infecție a tractului respirator superior, rinofaringită, cefalee, amețeală, durere orofariangiană, congestie nazală, diaree, durere abdominală, creșteri ale valorilor transaminazelor, erupție cutanată tranzitorie, prezența de bacterii în spută

Reacții adverse frecvente (pot afecta mai puțin de 1 persoană din 10): rinită, otalgie, tinnitus, congestie timpanică, tulburări vestibulare , congestie sinuzală, hiperemie faringiană, greață, formațiuni la nivelul sânilor,hipoglicemie,durere abdominală în etajul superior,flatulență, acnee, prurit, creatinfosfokinază sanguină crescută.

Reacții adverse mai rar întâlnite: hiperemia timpanului, inflamație de glandă mamară (mastita), durere sau inflamație la nivelul mamelonului, wheezing, creștere tensiune arterială.

Tratamentul cu Kaftrio nu este indicat la copii cu vârsta sub 2 ani , dacă pacientul este alergic la Kaftrio sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament sau dacă pacientul primește tratament cu rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina.

Kaftrio poate afecta modul de acțiune al altor medicamente.
Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (dacă sunteți pacient) sau copilul dumneavoastră (dacă sunteți părinte de pacient) primiți sau s-ar putea să primiți alte medicamente concomitent cu Kaftrio.

Spuneți medicului dacă primiți dvs sau copilul dvs (ca pacient) oricare dintre următoarele medicamente:

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

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

Se recomandă a se efectua analize ale sângelui înainte de tratamentul cu Kaftrio și periodic în timpul tratamentului. Dacă pacientul are orice afecțiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcțiile hepatice și renale, funcția pulmonară și afectarea oftalmologică (după un plan de monitorizare).

Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a pacientului(dvs. sau copilul dvs) aflat în tratament, a eficienței și a posibilelor reacții adverse ale terapiei cu KAFTRIO, am obligația de a mă prezenta la medicul curant pentru control la 1 lună, apoi la 3, 6, 9, 12 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual și să respect protocolul de tratament și supraveghere, așa cum a fost publicat și explicat mie de către medic, sau ori de câte ori apar modificări în evoluția stării de sănătate a copilului meu (dacă sunt părinte/tutore legal) sau a mea (dacă sunt pacient), sau la solicitarea medicului curant.

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

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

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

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

Dupa initierea tratamentului în termen de maxim 14 zile mă oblig să mă prezint cu toate documentele medicale la medicul din teritoriu care urmeaza a continua prescrierea tratamentului (medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau medicul meu de familie).

Pacient Semnătura:
Părinte/ Tutore legal:
Semnătura:
Medic curant Semnătură Data”

Anexa 2

Fișa de monitorizare a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză în tratament cu IVA/TEZ/ELX

Unitatea sanitară

…….

Tip evaluare

[ ] 1 luni; [ ]3 luni; [ ] 6 luni; [ ]9 luni;

Nume	
Prenume	
Data nașterii ZZ/LL/AAAA	
Data evaluării ZZ/LL/AAAA	
Adresa	

Asigurat la CAS	
Telefon, email	
Nume, prenume mama/ tata/ tutore legal	
Diagnostic complet	
Istoric -afectare pulmonară, digestivă, complicații,declin FEV1, frecvența exacerbărilor pulmonare – număr,interval între 2 evenimente,număr spitalizări	
Date clinice Greutate, Lungime, IMC,TA,examen clinic general - elemente patologice	
Date paraclinice	
Testul sudorii * (valoare/tip aparat)	
TGO	
TGP	
Bilirubină	
Uree serică	
Creatinină serică	
Examen spută	
Ecografie hepatică#	
Spirometrie [a]	
Data efectuării	
FVC	
FEV1	
Elastaza în materii fecale **	
Examen oftalmologic ***	
Evenimente adverse, efecte secundare , intrerupere tratament – motiv, perioadă	

[a]Daca FEV1 < 40 % - test mers 6 minute la 6 luni și la 12 luni
* anual
**la 12 luni de la inițiere și ulterior anual
***la inițiere și apoi anual la pacientul cu vârstă mai mică de 18 ani
la 3 luni la pacientul care are afectare hepatică , la 6 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual

SE RECOMANDĂ:

☐ Continuarea tratamentului cu **IVA/TEZ/ELX** + Ivacaftor
doza: …….
perioada…….

☐ Întreruperea tratamentului cu **IVA/TEZ/ELX+Ivacaftor**

Medic : Semnătură, parafă:
Data completării fișei:

Anexa 3

Fișa de monitorizare a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză în tratament cu IVA/TEZ/ELX

Unitatea sanitară

…….

Tip evaluare
[ ]12 luni de la inițiere/ [ ]anual

Anul inițierii tratamentului cu **IVA/TEZ/ELX**

Nume	
Prenume	
Data nașterii ZZ/LL/AAAA	
Data evaluării ZZ/LL/AAAA	
Adresa	
Asigurat la CAS	
Telefon, email	
Nume, prenume mama/ tata/ tutore legal	
Diagnostic complet	
Istoric -afectare pulmonară, digestivă, complicații,declin FEV1, frecvența exacerbărilor pulmonare	
Date clinice Greutate, Lungime, TA,examen clinic general - elemente patologice	
Date paraclinice	
Testul sudorii (valoare/tip aparat)	
TGO	
TGP	
Bilirubină	
Uree serică	
Creatinină serică	
Examen spută	
Ecografie hepatică	
Spirometrie	
Data efectuării	
FVC	
FEV1	
Elastaza în materii fecale	
Examen oftalmologic	
Evenimente adverse, efecte secundare , intrerupere tratament – motiv, perioadă	

SE RECOMANDĂ:
 Continuarea tratamentului cu **IVA/TEZ/ELX**, doza: …….....
perioada…… + IVACAFTOR doza..... perioada.....
 Întreruperea tratamentului cu **IVA/TEZ/ELX+IVACAFTOR**
Medic :
Semnătură, parafa Data :

Anexa 4
FORMULAR PENTRU CONSIMȚĂMÂNTUL PACIENTULUI CU FIBROZA CHISTICĂ ELIGIBIL PENTRU TRATAMENT CU IVA/TEZ/ELX

Subsemnatul(a) …….....……, cu CI/BI…….....…pacient /părinte/tutore legal al copilului.....……..... cu CNP …….....diagnosticat cu fibroză chistică și genotip DF508 (minim) am fost informat de către …….....…… privind tratamentul medical al bolii cu **IVA/TEZ/ELX in asociere cu Ivacaftor.**

Kaftrio este un medicament care conține substanțele active

- ivacaftor (ivacaftorum) 37,5 mg/ tezacaftor (tezacaftorum) 25 mg și elexacaftor (elexecaftorum) 50 mg comprimate filmate sau
- ivacaftor (ivacaftorum) 75 mg, tezacaftor (tezacaftorum) 50 mg și elexacaftor (elexacaftorum) 100 mg sub formă de comprimate

Kaftrio se utilizează in asociere cu Kalydeco (Ivacaftor) în tratamentul pacienților cu fibroză chistică cu vârste de 6 ani și peste care au mutația descrise anterior. Efectul combinat al ELX, TEZ și IVA este creșterea cantității și funcției CFTR-F508del la nivelul suprafeței celulei, ceea ce are ca rezultat o creștere a activității CFTR.Acest efect a fost demonstrat în cadrul unor studii clinice care au stat la baza aprobării de către Agenția Europeană a Medicamentului a acestui medicament pentru fibroza chistică / mucoviscidoză.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de o persoană din 10): infecție a tractului respirator superior, rinofaringită, cefalee, amețeală, durere orofariangiană, congestie nazală, diaree, durere abdominală, creșteri ale valorilor transaminazelor, erupție cutanată tranzitorie, prezența de bacterii în spută

Reacții adverse frecvente (pot afecta mai puțin de 1 persoană din 10): rinită, otalgie, tinnitus, congestie timpanică, tulburări vestibulare , congestie sinuzală, hiperemie faringiană, greață, formațiuni la nivelul sânilor,hipoglicemie,durere abdominală în etajul superior,flatulență, acnee, prurit, creatinfosfokinază sanguină crescută.

Reacții adverse mai rar întâlnite: hiperemia timpanului, inflamație de glandă mamară (mastita), durere sau inflamație la nivelul mamelonului, wheezing, creștere tensiune arterială.

Tratamentul cu Kaftrio nu este indicat la copii cu vârsta sub 6 ani , dacă pacientul este alergic la Kaftrio sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament sau dacă pacientul primește tratament cu rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina.

Kaftrio poate afecta modul de acțiune al altor medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (dacă sunteți pacient) sau copilul dumneavoastră (dacă sunteți părinte de pacient) primiți sau s-ar putea să primiți alte medicamente concomitent cu Kaftrio.

Spuneți medicului dacă primiți dvs sau copilul dvs (ca pacient) oricare dintre următoarele medicamente:

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

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

Se recomandă a se efectua analize ale sângelui înainte de tratamentul cu Kaftrio și periodic în timpul tratamentului. Dacă pacientul are orice afecțiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcțiile hepatice și renale, funcția pulmonară și afectarea oftalmologică (după un plan de monitorizare).

Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a pacientului(dvs. sau copilul dvs) aflat în tratament, a eficienței și a posibilelor reacții adverse ale terapiei cu KAFTRIO, am obligația de a mă prezenta la medicul curant pentru control la 1 lună, apoi la 3, 6, 9, 12 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual și să respect protocolul de tratament și supraveghere, așa cum a fost publicat și explicat mie de către medic, sau ori de câte ori apar modificări în evoluția stării de sănătate a copilului meu (dacă sunt părinte/tutore legal) sau a mea (dacă sunt pacient), sau la solicitarea medicului curant.

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

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

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

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

Dupa initierea tratamentului în termen de maxim 14 zile mă oblig să mă prezint cu toate documentele medicale la medicul din teritoriu care urmeaza a continua prescrierea tratamentului (medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau medicul meu de familie).

Pacient Semnătura:
Părinte/ Tutore legal:
Semnătura:
Medic curant Semnătură Data”

DCI TAFLUPROSTUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 264, cod (S01EE05): DCI TAFLUPROSTUM

Indicaţii terapeutice

Scăderea tensiunii intraoculare crescute la pacienţii cu glaucom cu unghi deschis şi la pacienţii cu hipertensiune oculară.

- Ca monoterapie la pacienţii:
  - care pot avea beneficii din utilizarea picăturilor oftalmice fără conservanţi in prima linie
  - care nu răspund suficient la tratamentul de primă linie
  - care prezintă intoleranţă sau contraindicaţii la tratamentul de primă linie
- Ca adjuvant în tratamentul cu beta-blocante

Tafluprostum este indicat la adulţi cu vârsta ≥18 ani.

Doze şi mod de administrare

Doza recomandată este o picătură de Tafluprostum în sacul conjunctival al ochiului (ochilor) afectat (afectaţi), o dată pe zi, seara.

Frecvenţa administrării nu trebuie să depăşească o dată pe zi

Nu se utilizeaza Tafluprostum mai mult de o dată pe zi, deoarece eficacitatea tratamentului poate să fie redusă in cazul administrarilor cu frecventa mai mare.

In cazul in care se omite administrarea unei doze, nu se administreaza o doza dubla pentru a compensa doza uitata ci se continua administrarea cu doza uzuala.

Contraindicaţii

- Hipersensibilitate la substanţa activă tafluprost sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi.
- In perioada de alaptare
- In graviditate

Atenționări și precauții

- in caz de operatii pe globul ocular inclusiv cataracta
- in caz de inflamatii ale anexelor sau globului ocular
- in caz de herpes simplex ocular

In situatiile mentionate anterior se va sista tratamentul cu Tafluprost si se va inlocui cu un beteblocant sau inhibitor de anhidraza carbonica.

Efecte adverse

Foarte frecvente :

- modificare treptată a culorii ochiului prin creşterea cantităţii de pigment brun în partea colorată a ochiului cunoscută sub denumirea de iris. În cazul în care culoarea ochilor dumneavoastră este un amestec de culori (albastru-brun, gri-brun, verde-brun sau galben-brun), este mai probabil să observaţi aceste modificări decât dacă aveţi o culoare unică a ochilor (albaştri, gri, căprui sau verzi). Orice modificare a culorii ochilor poate necesita ani de zile să apară, cu toate că este vizibilă, de regulă, după 8 luni de tratament. Aceste modificări ale culorii ochilor pot fi permanente şi diferenţa de culoare e mai evidentă dacă utilizaţi Saflutan la un singur ochi. Se pare că nu sunt probleme asociate cu modificarea culorii ochilor.
- înroşire a ochilor
- iritaţie a ochilor (senzaţie de arsură, mâncărime, usturime, înțepături sau senzaţie de corp străin în ochi). In caz de Iritație severă a ochilor, care determină lăcrimarea excesivă a ochilor, pacientul trebuie sfatuit sa se adreseze imediat medicului curant putand fi necesară reevaluarea tratamentului.
- modificare treptată a genelor ochiului tratat şi a părului fin din jurul ochiului tratat. Aceste modificări implică accentuarea culorii (înnegrirea), creşterea lungimii, grosimii şi numărului de gene.

Frecvente:

- iritaţie sau afectare a suprafeţei ochiului, inflamare a pleoapelor (blefarită), durere la nivelul ochiului, sensibilitate la lumină (fotofobie), conjunctivită.

Mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- umflare a pleoapelor, uscăciune a ochilor, inflamare sau iritaţie a suprafeţei ochiului (keratită), vedere înceţoşată, inflamare a părții colorate a ochiului (uveită), inflamare a retinei (edem macular).
- erupţii trecătoare pe piele
- înnegrire a pielii pleoapelor.

Prescriptori:

Tratamentul se initiaza de catre medicul oftalmolog si poate fi continuat de catre medicul oftalmolog sau medicul de familie in dozele si pe durata mentionate in scrisoarea medicala.

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 361 cod (S01LA04): DCI RANIBIZUMABUM

Ranibizumab este un fragment de anticorp monoclonal umanizat produs pe celule de Escherichia coli prin tehnologie de recombinare a ADN-ului. Ranibizumabul este un fragment de anticorp monoclonal recombinant umanizat care acţionează împotriva factorului A de creştere a endoteliului vascular uman (FECV-A). Acesta se leagă cu afinitate mare de izoformele FECV-A (de exemplu FECV110, FECV121 şi FECV165), prevenind astfel legarea FECV-A de receptorii săi RFECV-1 şi RFECV-2. Legarea FECV-A de receptorii săi duce la proliferarea celulelor endoteliale şi la neovascularizaţie, precum şi la creşterea permeabilităţii vasculare, considerându-se că toţi aceşti factori contribuie la afectarea vizuală cauzată de edemul macular diabetic.

I. Indicaţii terapeutice

Ranibizumab este indicat la adulţi pentru:

- Tratamentul afectării acuităţii vizuale determinate de edem macular diabetic (EMD)
- Tratamentul neovascularizaţiei (forma umedă) din cadrul degenerescenţei maculare legată de vârstă (DMLV)

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere

- Pacienţi adulţi cu afectarea acuităţii vizuale determinate de edemul macular diabetic
- Pacienţi adulti cu afectarea acuităţii vizuale determinate de neovascularizaţia maculară din DMLV

2. Criterii de excludere

- Pacienţi cu hipersensibilitate la unul din componenţii medicamentului.
- Copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani

III. Tratament

1. Doze

Ranibizumab trebuie administrat de un oftalmolog cu experienţă în injectarea intravitreană.

Doza recomandată de la adulți, pentru ambele indicatii, este de 0,5 mg administrată ca injecţie unică intravitreană. Aceasta corespunde unui volum de injectare de 0,05 ml. Intervalul de timp dintre două doze injectate în acelaşi ochi trebuie să fie de minimum patru săptămâni.

2. Mod de administrare

Flacon de unică folosinţă, exclusiv pentru administrare intravitreană.

Deoarece volumul conținut de flacon (0,23 ml) este mai mare decât doza recomandată (0,05 ml pentru adulți), o parte din volumul conținut de flacon trebuie eliminată înainte de administrare.

Flaconul trebuie inspectat vizual înainte de administrare pentru a detecta eventualele particule şi modificări de culoare.

Procedura de injectare trebuie să aibă loc în condiţii aseptice, ceea ce presupune utilizarea unui dezinfectant chirurgical pentru mâini, utilizarea de mănuşi sterile, a unui câmp steril şi a unui blefarostat steril (sau un echivalent) şi disponibilitatea de a efectua o paracenteză sterilă (dacă este cazul). Antecedentele medicale ale pacientului privind reacţiile de hipersensibilitate trebuie evaluate cu atenţie înainte de efectuarea procedurii intravitroase.

Înainte de injectare trebuie să se administreze un anestezic adecvat şi un bactericid topic cu spectru larg pentru a dezinfecta tegumentul periocular, suprafaţa pleoapelor şi suprafaţa oculară, în conformitate cu practica locală.

La adulți, pentru injectare, acul trebuie introdus la 3,5-4,0 mm în spatele limbului, în cavitatea vitreană, evitându-se meridianul orizontal şi ţintind spre centrul globului ocular. Apoi se administrează volumul de injectat de 0,05 ml; pentru următoarele injectări trebuie utilizată o altă zonă sclerală.

3. Perioada de tratament

Tratamentul la adulți este început cu o injecţie pe lună până când se atinge acuitatea vizuală maximă şi/sau nu există semne de evoluţie a bolii, şi anume acuitatea vizuală a pacientului este stabilă şi nu apar modificări ale altor semne şi simptome ale bolii în timpul continuării tratamentului.

În continuare, intervalele de monitorizare şi tratament trebuie stabilite de medic şi trebuie să fie în funcţie de evoluţia bolii, conform evaluării parametrilor acuităţii vizuale şi/sau anatomici. Dacă, în opinia medicului, parametrii vizuali şi anatomici indică faptul că pacientul nu are beneficii în urma tratamentului continuu, administrarea ranibizumab trebuie întreruptă.

Monitorizarea evoluţiei bolii poate include examinarea clinică, testarea funcţională sau tehnici de imagistică medicală (de exemplu, tomografie în coerenţă optică maculară sau angiografie cu fluoresceină).

Dacă pacienţii sunt trataţi conform schemei de tratament cu posibilitate de prelungire, odată ce este obţinută acuitatea vizuală maximă şi/sau nu există semne de evoluţie a bolii, intervalele de administrare a tratamentului pot fi prelungite treptat până când reapar semnele de evoluţie a bolii sau acuitatea vizuală este afectată.

Intervalul de administrare a tratamentului trebuie prelungit cu maximum până la o lună o dată pentru EMD.
Intervalul de administrare a tratamentului trebuie prelungit cu maximum două săptămâni o dată pentru DMLV, forma umedă.
Dacă reapare evoluţia bolii, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scurtat în consecinţă.

Ranibizumab şi fotocoagularea cu laser în cazul EMD
Există o oarecare experienţă privind ranibizumab administrat concomitent cu fotocoagulare cu laser. Atunci când se administrează în aceeaşi zi, ranibizumab trebuie administrat la cel puţin 30 minute după fotocoaguarea cu laser. Ranibizumab poate fi administrat si pacienţilor cărora li
s-a administrat anterior fotocoagulare cu laser.

4. Ajustare doze

- Vârstnici
  - Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici. Există experienţă limitată la pacienţii cu EMD/DMLV, cu vârsta peste 75 ani.
- Insuficienţă renală
  - Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală.
- Insuficienţă hepatică
  - Ranibizumab nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică. Cu toate acestea, nu sunt necesare precauţii speciale la această grupă de pacienţi.

IV. Contraindicaţii

- Pacienţii cu infecţii oculare sau perioculare active sau suspectate.
- Pacienţii cu inflamaţii intraoculare active severe.

V. Reacţii adverse

Majoritatea reacţiilor adverse raportate după administrarea ranibizumab sunt legate de procedura de injectare intravitroasă (a se consulta RCP produs)

VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție în registrul de la sala de operaţii sau sala de tratament unde s-a efectuat injectarea.

Reacţii aferente injectării intravitreene

Injectările intravitreene, inclusiv cele cu ranibizumab, s-au asociat cu endoftalmită, inflamaţii intraoculare, dezlipire regmatogenă de retină, ruptură retiniană şi cataractă traumatică iatrogenă. Atunci când se administrează ranibizumab, trebuie întotdeauna să se folosească tehnici adecvate de injectare aseptică. Suplimentar, pacienţii trebuie monitorizaţi în timpul săptămânii ulterioare injectării, pentru a permite tratamentul precoce în cazul apariţiei unei infecţii. Pacienţii trebuie atenţionaţi să raporteze fără întârziere oricare simptome care indică endoftalmita sau oricare dintre evenimentele menţionate mai sus.

Creşteri ale presiunii intraoculare

La adulți, s-au observat creşteri tranzitorii ale presiunii intraoculare (PIO) după 60 minute de la injectarea ranibizumab. De asemenea, au fost identificate creşteri susţinute ale PIO. Atât presiunea intraoculară, cât şi perfuzarea nervului optic trebuie monitorizate şi menţinute la valori corespunzătoare. Pacienţii trebuie informaţi cu privire la simptomele acestor reacţii adverse posibile şi trebuie sfătuiţi să se adreseze medicului curant dacă prezintă aceste semne, cum sunt durere oculară sau senzaţie accentuată de disconfort, agravare a înroşirii ochilor, vedere înceţoşată sau reducerea acuităţii vizuale, intensificare a senzaţiei de corp străin în ochi sau sensibilitate accentuată la lumină.

Tratament bilateral

Datele limitate privind utilizarea bilaterală a ranibizumab (inclusiv administrarea în aceeaşi zi) nu sugerează un risc crescut de apariţie a evenimentelor adverse sistemice comparativ cu tratamentul unilateral.

Imunogenitate

Ranibizumab prezintă un potenţial de imunogenitate. pacienţii trebuie atenţionaţi să raporteze creşterea severităţii oricărei inflamaţii intraoculare, care poate fi un simptom clinic pus pe seama formării de anticorpi intraoculari.

Utilizarea concomitentă a altor anti-FECV (factor endotelial de creştere vasculară)

Ranibizumab nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente anti-FECV (sistemice sau oculare).

Fertilitatea

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului. Nu există date disponibile privind fertilitatea.

Sarcina

Expunerea sistemică la ranibizumab este scăzută după administrarea oculară, dar din cauza mecanismului său de acţiune, ranibizumabul trebuie considerat ca fiind potenţial teratogen şi embrio-/fetotoxic. Astfel, ranibizumabul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă beneficiul anticipat depăşeşte riscul potenţial pentru făt. Femeilor care doresc să rămână gravide şi au fost tratate cu ranibizumab li se recomandă să aştepte ce puţin 3 luni de la administrarea ultimei doze de ranibizumab înainte de a concepe un copil.

Alăptarea

Nu se recomandă alăptarea în timpul utilizării ranibizumab.

Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Procedura de administrare a tratamentului poate determina tulburări de vedere temporare, care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienţii care prezintă aceste simptome nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje până când aceste tulburări de vedere temporare nu dispar.

Pacienţii cu antecedente de accident vascular cerebral

Există date limitate privind siguranţa tratamentului pentru EMD/DMLV, la pacienţii cu antecedente de accident vascular cerebral sau accidente vasculare ischemice tranzitorii. Este necesară precauţie în cazul tratamentului acestor pacienţi.

VII. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

Monitorizarea evoluţiei bolii după tratament şi evaluarea eficacităţii acestuia include examinarea clinică, testarea funcţională (acuitatea vizuală) sau tehnici de imagistică medicală (de exemplu, tomografie în coerenţă optică maculară sau angiografie cu fluoresceină) pentru măsurarea grosimii maculei la o lună postinjecţie.

VIII. Întreruperea tratamentului

Situaţiile de întrerupere definitivă sunt :

- refuzul pacientului de a mai continua tratamentul;
- parametrii vizuali şi anatomici indică faptul că pacientul nu are beneficii în urma tratamentului continuu, cu o deteriorare persistentă a acuităţii vizuale şi identificarea modificărilor anatomice care sugerează răspuns neadecvat la terapie. Aceste evidenţe include creşterea progresivă în dimensiuni a leziunii confirmată prin angiofluorografie, înrăutăţirea parametrilor OCT indicatori ai neovascularizaţiei coroidiene sau alte evidenţe care demonstrează progresia bolii (hemoragii noi semnificative sau exudate) în ciuda tratamentului optim la 3 vizite consecutive;
- hipersensibilitate stabilită sau suspicionată la unul din componentele medicamentului;
- scăderea acuităţii vizuale cu cea mai bună corecţie în ochiul tratat la mai puţin de 15 litere (absolute) la 2 vizite consecutive ale ochiului tratat atribuibile DMLV, în absenţa altei patologii;
- scăderea acuităţii vizuale cu cea mai bună corecţie în ochiul tratat cu > de 30 de litere comparativ cu vizita baseline sau cu valoarea cea mai bună a acuităţii vizuale obţinută de la vizita baseline , indicând fie un efect slab al tratamentului, fie un efect advers;

Situaţiile de întrerupere temporară includ:

1. Inactivarea bolii

Boala se consideră inactivă când:

- fluid persistent în absenţa leakage-ului demonstrat de angiofluorografie sau alte evidenţe care să sugereze lipsa de creştere în dimensiune a leziunii, lipsa de noi hemoragii sau exudate;
- lipsa de înrăutăţire a indicatorilor OCT privind activitatea neovascularizaţiei coroidiene după discontinuitatea recentă a tratamentului;
- lipsa creşterii leziunii după discontinuitatea recentă a tratamentului;
- lipsa deteriorării vederii atribuită activităţii neovascularizaţiei coroidiene.

2. Prezenţa efectelor adverse legate de medicament sau procedura de injectare:

- endoftalmita
- dezlipirea de retină
- uveită severă
- severe uncontrolled uveitis
- d.infecţie perioculară în derulare
- alte complicaţii oculare atribuite ranibizumab sau procedurii de injectare
- fenomene trombembolice, incluzând infarctul miocardic sau accidentele vasculare cerebrale în primele 3 luni după tratament sau fenomene trombembolice recurente în legătură cu tratamentul cu ranicizumab

IX. Prescriptori

Medici din specialitatea de oftalmologie.”

DCI AFLIBERCEPTUM

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 265 cod (S01LA05): DCI AFLIBERCEPTUM

I. Indicaţii

Afliberceptum este indicat la adulţi pentru tratamentul:

a. degenerescenţei maculare legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă), exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 414 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.
b. afectării acuităţii vizuale determinată de edemul macular secundar ocluziei venei retinei (OVR de ram sau OVR centrală), exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 426 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).
c. afectării acuităţii vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD), exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 426 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)

II. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanţa activă aflibercept sau la oricare dintre excipienţi
- Infecţie oculară sau perioculară activă sau suspectată
- Inflamaţie intraoculară activă, severă

III. Doze şi Mod de administrare

Afliberceptum se administrează numai sub formă de injecţii intravitreene.
Afliberceptum trebuie administrat numai de către un medic oftalmolog cu experienţă în administrarea injecţiilor intravitreene.

a. Degenerescenţa macular legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă)

1. Doza recomandată de Afliberceptum este de 2 mg , echivalent cu 50 microlitri.
2. Tratamentul cu afliberceptum este iniţiat cu o injecţie o dată pe lună pentru trei administrări consecutive. Intervalul de tratament este apoi prelungit la două luni.
3. Pe baza interpretării de către medic a rezultatelor funcţiei vizuale şi/sau modificărilor anatomice, intervalul de tratament poate fi menţinut la două luni sau extins suplimentar, cu un regim de tip "tratează şi prelungeşte", crescând intervalele de injectare în incrementuri de 2 sau 4 săptămâni, astfel încât rezultatele vizuale şi/sau anatomice să fie menţinute stabile. În cazul în care rezultatele vizuale şi/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător.

În funcţie de evaluarea medicului, programul vizitelor de monitorizare poate avea o frecvenţă mai mare decât cel al vizitelor pentru injectare.

Nu au fost studiate intervale de tratament între injectări mai lungi de patru luni sau mai mici de 4 săptămâni, conform rcp.

b. Afectarea acuităţii vizuale determinată de edemul macular secundar ocluziei venei retinei (OVR de ram sau OVR centrală)
Doza recomandată este de 2 mg aflibercept, echivalent cu 50 microlitri.

După injectarea iniţială, tratamentul este administrat lunar. Intervalul dintre 2 doze nu trebuie să fie mai mic de o lună. Tratamentul lunar continuă până când se obţine acuitatea vizuală maximă şi/sau nu există semne de activitate a bolii.

Poate fi necesară administrarea o dată la interval de patru săptămâni, timp de trei luni consecutiv sau mai mult. Tratamentul poate fi continuat cu un regim de tip "tratează şi prelungeşte", crescând progresiv intervalul de administrare a tratamentului, astfel încât rezultatele vizuale şi/sau anatomice să fie menţinute stabile, însă nu există date suficiente pentru a concluziona referitor la durata acestui interval.

În cazul în care rezultatele vizuale şi/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător. Schema de monitorizare şi tratament trebuie stabilită de către medicul curant în funcţie de răspunsul individual al pacientului.

c. Afectarea acuităţii vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD)
Doza recomandată de Afliberceptum este de 2 mg aflibercept, echivalent cu 50 microlitri.

Tratamentul cu Afliberceptum este iniţiat cu o injecţie o dată pe lună, pentru 5 administrări consecutive, urmat de o injecţie la interval de 2 luni.

După primele 12 luni de tratament cu Afliberceptum, şi pe baza rezultatelor funcţiei vizuale şi/sau modificărilor anatomice, intervalul de tratament poate fi extins, cu un regim de tip "tratează şi prelungeşte", crescând progresiv intervalul de administrare a tratamentului de regulă cu ajustari de 2 săptămâni, astfel încât rezultatele funcţiei vizuale şi/sau anatomice să fie menţinute stabile; nu există date suficiente pentru a concluziona referitor la durata acestui interval, datele fiind limitate pentru intervale de tratament mai mari de 4 luni.

În cazul în care rezultatele vizuale şi/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător.

Prin urmare, programul de monitorizare trebuie să fie stabilit de către medicul curant şi poate fi realizat cu o frecvenţă mai mare decât programul de injecţii recomandat.

IV. Monitorizare
Imediat după injectarea intravitreeană, pacienţii trebuie monitorizaţi pentru creşterea presiunii intraoculare.

După injectarea intravitreeană, pacienţii trebuie instruiţi să raporteze fără întârziere orice simptome sugestive de endoftalmită (ex. durere oculară, înroşirea ochiului, fotofobie, vedere înceţoşată).
Nu este necesară monitorizarea între administrări.
Monitorizarea activităţii bolii poate include examen clinic, teste funcţionale sau tehnici imagistice (ex. tomografie în coerenţă optică sau angiofluorografie).

V. Prescriptori:
Tratamentul se iniţiază şi se continuă de către medicul în specialitatea oftalmologie."

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 316 cod (S01LA06): DCI BROLUCIZUMABUM

I. Indicaţie terapeutica (face obiectul unui contract cost volum)

Brolucizumab (BEOVU) este indicat la adulţi pentru tratamentul degenerescenței maculare legată de vârstă (DMLV), forma neovasculară (umedă).

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 414 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

II. Criterii de includere

Pacienţi adulţi cu afecţiunile retiniene menţionate în RCP-ul produsului, respectiv Degenerescenţa maculară legată de vârstă- forma neovasculară/umedă.

III. Criterii de excludere/ Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă brolucizumab sau la oricare dintre excipienţi

Infecţie oculară sau perioculară activă sau suspectată

Inflamaţie intraoculară activă, severă

IV. Tratament. Doze şi Mod de administrare

Brolucizumab se administrează numai sub formă de injecții intravitreene.

Brolucizumab trebuie administrat de către un medic oftalmolog cu experienţă în injectarea intravitreană.

Doza recomandată este de brolucizumab 6 mg (echivalent cu 0,05 ml soluție), administrată ca injecţie intravitreană, la interval de 4 săptămâni (lunar) pentru primele 3 doze. Ulterior, medicul poate personaliza intervalele de tratament în funcție de activitatea bolii, evaluată după acuitatea vizuală și/sau parametrii anatomici.

Se recomandă să se efectueze o evaluare a activității bolii la 16 săptămâni (4 luni) de la începerea tratamentului. La pacienții fără semne de boală activă, trebuie avut în vedere tratamentul la intervale de 12 săptămâni (3 luni). La pacienții cu semne de activitate a bolii, trebuie avut în vedere tratamentul la intervale de 8 săptămâni (2 luni). Intervalul dintre administrarea a două doze de Brolucizumab în timpul tratamentului de întreținere nu trebuie să fie mai scurt de 8 săptămâni.

Dacă parametrii vizuali şi anatomici indică faptul că pacientul nu are beneficii în urma tratamentului continuu, administrarea de Brolucizumab trebuie întreruptă.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Injectiile intravitreene s-au asociat cu endoftalmită, inflamație intraoculară, cataractă traumatică, desprindere retiniană, vasculită retiniană și/sau ocluzie vasculară retiniană. Atunci când se administrează Brolucizumab, trebuie întotdeauna să se folosească tehnici adecvate de injectare aseptică.

Creşteri ale presiunii intraoculare. S-au observat creşteri tranzitorii ale presiunii intraoculare la 30 minute de la injectarea intravitreană a inhibitorilor factorului endotelial de creștere vasculară (VEGF), inclusiv brolucizumab.

Siguranța și eficacitatea brolucizumab administrat concomitent în ambii ochi nu au fost studiate.

Deoarece aceasta este o proteină cu acțiune terapeutică, există potențial de imunogenitate asociat cu brolucizumab.
Nu există date disponibile privind administrarea concomitentă a Beovu în asociere cu alte medicamente
anti-VEGF administrate în același ochi.
Au fost raportate efecte sistemice după utilizarea intravitreană, inclusiv hemoragii non-oculare și evenimente tromboembolice arteriale după injectarea intravitreeană de inhibitori VEG, inclusiv brolucizumab.
Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu brolucizumab și timp de minimum o lună de la ultima doză. Brolucizumab nu este recomandat în timpul alăptării.

VI. Monitorizarea tratamentului

Imediat după injecția intravitreeană, pacienții trebuie monitorizați pentru a se depista creșterea tensiunii intraoculare.
Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru semne de inflamație intraoculară, inclusiv vasculită retiniană și/sau ocluzie vasculară retiniană, evenimente mediate imun. Pacienţii cărora li s-a administrat Brolucizumab, cu antecedente medicale de inflamație intraoculară și/sau ocluzie vasculară retiniană (în 12 luni de dinaintea primei injecții cu brolucizumab), trebuie strict monitorizați deoarece aceștia prezintă un risc crescut de a dezvolta vasculită retiniană și/sau ocluzie vasculară retiniană.
După injecția intravitreeană, pacienții trebuie instruiți să raporteze imediat orice simptome care sugerează endoftalmita (de exemplu, durere oculară, înroșire oftalmică, fotofobie, vedere încețoșată).
Nu este necesară monitorizarea între administrările de iniţiere, dar medicul curant este cel care decide frecvenţa monitorizărilor în funcţie de evoluţia pacientului.
Monitorizarea activităţii bolii, respectiv a eficacităţii tratamentului poate include examen clinic, teste funcţionale sau tehnici imagistice (ex. tomografie în coerenţă optică macular sau angiofluorografie)

VII. Reacţii adverse

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate (5-7%) au fost acuitate vizuală redusă, cataractă, hemoragie subconjunctivală, și flocoane vitreene.
Reacțiile adverse cele mai grave (<1%) au fost orbire, endoftalmită, ocluzia arterei retiniene, și dezlipire de retină.

VIII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

În administrarea de tratamente intravitreene cu medicamente anti-VEGF, administrarea dozei trebuie amânată și terapia nu trebuie reluată mai devreme de următorul tratament programat în cazul:

- unei scăderi a acuităţii vizuale cu corecție (AVCC) ≥ 30 litere comparativ cu ultima evaluare a acuităţii vizuale;
- unei rupturi retiniene;
- unei hemoragii subretiniene care afectează centrul foveei, sau dacă suprafaţa hemoragiei este ≥ 50% din suprafaţa totală a leziunii;
- chirurgiei intraoculare efectuate sau planificate în precedentele sau următoarele 28 zile.

La pacienții care dezvoltă inflamația intraoculară, inclusiv vasculita retiniană și/sau ocluzia vasculară retiniană, tratamentul cu Brolucizumab trebuie întrerupt definitiv și evenimentele trebuie tratate în mod prompt.
Tratamentul trebuie întrerupt temporar la subiecţii cu dezlipire regmatogenă de retină sau cu perforaţii maculare în stadiul 3 sau 4.
Dacă parametrii vizuali şi anatomici indică faptul că pacientul nu are beneficii în urma tratamentului continuu, administrarea Brolucizumab trebuie întreruptă definitiv.

IX. Prescriptori

Tratamentul se iniţiază şi se continuă de către medicul în specialitatea de oftalmologie.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 362 cod (S01XA18): DCI CICLOSPORINUM

Boala ochiului uscat (DED) sau keratoconjunctivita sicca este una dintre cele mai frecvente patotogii care afecteaza pacientii din intreaga lume. Anomaliile filmului lacrimal se caracterizează prin compoziţia sa anormală sau deficientă. Ochiul uscat a fost definit de International Dry Eye Workshop (DEWS) ca o boală multifactorială a lacrimilor şi a suprafeţei oculare care are ca rezultat simptome de disconfort, tulburări vizuale şi instabilitate a filmului lacrimal, cu potenţiale leziuni ale suprafeţei oculare. Este însoţită de osmolaritatea crescută a filmului lacrimal şi inflamaţia suprafeţei oculare.

Comitetul DEWS (The Dry Eye Workshop) a propus 4 grade de severitate a sindromului de ochi uscat:

- Gradul 1: disconfort usor si/sau episodic, simptomele vizuale sunt absente sau reprezentate de o uşoară oboseală vizuală ce poate fi episodică, afectarea corneei şi a conjunctivei este absentă sau uşoară.
- Gradul 2: disconfort moderat, episodic sau cronic, simptomele vizuale sunt deranjante şi/ sau limitează temporar activitatea, conjunctiva şi corneea sunt uşor afectate.
- Gradul 3: disconfort sever, frecvent sau constant, simptomele vizuale sunt deranjante, cronice şi/sau constante, limitând activitatea, conjunctiva şi corneea sunt moderat sau marcat afectate.
- Gradul 4: disconfort sever şi/sau debilitant şi constant, simptomele vizuale sunt constante şi/sau debilitante, conjunctiva şi corneea sunt sever afectate, cu apariţia eroziunilor punctate corneene severe.
  In forma sa severă, sindromul de ochi uscat este caracterizat de un nivel mai crescut al osmolarităţii, precum şi al inflamaţiei, iar aceste mecanisme duc la deteriorarea tisulară, cu potenţiale urmări debilitante (eroziuni punctate corneene severe, keratita filamentoasă, ulceraţii corneene).

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

Tratamentul cheratitei severe la pacienţii adulţi cu xeroftalmie, care nu s-a ameliorat în pofida tratamentului cu substitute lacrimale, **cu adresabilitate către pacienţii diagnosticaţi cu cheratită severă de origine imunologică din cadrul sindromului Sjögren primar**.

II. Criterii de includere

Pacienții adulți cu xeroftalmie cronică cu adresabilitate pentru categoria de pacienți diagnosticați cu cheratită severă de origine imunologică din cadrul sindromului Sjogren primar.

III. Criterii de excludere

- 1.Sarcină, lăuzie
- 2.Herpes ocular

- 3 Pacienți cu vârsta sub 18 ani

III. Tratament

Tratamentul cronic de 12 luni este perioada medie de tratament în studii clinice (minim 6 luni)

Doze:

Doza recomandată este de o picătură în ochiul afectat sau în ambii ochi, o dată pe zi, înainte de culcare.

Mod de administrare: Oftalmică.

Dacă a fost omisă o doză, tratamentul trebuie continuat în ziua următoare, ca de obicei.

Pacienţii trebuie sfătuiţi să nu utilizeze mai mult de o picătură în ochiul (ochii) afectat (afectaţi).

Precauţii care trebuie luate înainte de administrarea medicamentului:

- Pacienţii trebuie instruiţi să îşi spele mai întâi mâinile.
- Înainte de administrare, recipientul unidoză trebuie agitat uşor.
- Recipentul unidoză este pentru o singură administrare. Fiecare recipient unidoză este suficient pentru tratarea ambilor ochi.

Orice cantitate de emulsie rămasă neutilizată trebuie aruncată imediat.

Pacienţii trebuie instruiţi să efectueze ocluzie nazo-lacrimală şi să închidă pleoapele timp de 2 minute după instilare, pentru a reduce absorbţia la nivel sistemic. Acest lucru poate duce la scăderea reacţiilor adverse sistemice şi la creşterea activităţii locale.

Dacă se utilizează mai mult de un medicament oftalmic cu administrare topică, celelalte medicamente trebuie administrate la interval de cel puţin 15 minute. Ciclosporinum trebuie administrat ultimul.

IV. Reacţii adverse

<u>Oculare</u>

Foarte frecvente:

- iritaţie oculară;
- durere oculară.

Frecvente:

- eritem şi edem palpebral;
- creşterea secreţiei lacrimale;
- hiperemie oculară;
- vedere încețoșată;
- edem palpebral;
- hiperemie conjunctivală
- iritaţie la locul de instilare;
- eritem la locul de instilare;

Mai puţin frecvente:

- edem conjunctival;
- tulburări lacrimale;
- secreţie oculară;
- prurit ocular;
- iritaţie conjunctivală;
- conjunctivita;
- senzaţie de corp străin în ochi;
- depuneri în ochi;
- cheratita;
- blefarita;
- decompensare corneană;
- şalazion;
- infiltrate corneene;
- cicatrice corneană;
- prurit al pleoapei;
- iridociclita.

Generale

- infecţii generalizate

V. Contraindicaţii

- Hipersensibilitate la substanţa activă (ciclosporină) sau la oricare dintre excipienţii din compoziţia medicamentului
- Infecţie oculară sau perioculară activă sau suspectată

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Herpes ocular

Ciclosporinum nu a fost studiat la pacienti cu antecedente de herpes ocular şi, de aceea, trebuie utilizat cu prudenţă la aceşti pacienţi.

Lentile de contact

Nu a fost studiată utilizarea Ciclosporinum la pacienţii care poartă lentile de contact. Se recomandă monitorizarea atentă a pacienţilor cu cheratită severă. Lentilele de contact trebuie scoase înainte de instilarea picăturilor oftalmice, înainte de culcare, și pot fi reintroduse la trezire.

Glaucom

Experienţa cu Ciclosporinum în tratamentul pacienţilor cu glaucom este limitată. La acești pacienţi este necesară prudenţa, în special în cazul administrării concomitente a Ciclosporinum cu beta-blocante, despre care se cunoaşte că reduc secreţia lacrimală.

Efecte asupra sistemului imunitar

Medicamentele care afectează sistemul imunitar, incluzând ciclosporina, pot influenţa mecanismele de apărare ale gazdei impotriva infecţiilor şi patologiilor

maligne. Administrarea concomitentă de Ciclosporinum şi picături oftalmice care conţin corticosteroizi ar putea potenţa efectele acestuia asupra sistemului imunitar.

Preparatul comercial conţine clorura de cetalconiu ca excipient, care poate determina iritaţie la nivelul ochiului.

Fertilitatea
Femeile aflate la vârsta fertilă/contracepţia la femei

Ciclosporinum nu este recomandat la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Nu există date privind efectele asupra fertilităţii la om. Nu a fost raportată afectarea fertilităţii la animalele cărora li s-a administrat ciclosporina pe cale intravenoasă.

Sarcina
Datele provenite din utilizarea Ciclosporinum la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Ciclosporinum nu este recomandat în timpul sarcinii decât dacă beneficiile potenţiale pentru mamă depăşesc riscurile potenţiale pentru făt.

Alăptarea
După administrarea orală, ciclosporina se excretă în laptele matern. Există informaţii insuficiente cu privire la efectele ciclosporinei asupra nou-nascuţilor/sugarilor. Cu toate acestea, în cazul utilizării de ciclosporină sub formă de picături oftalmice, la doze terapeutice, este puţin probabil ca în laptele matern să fie prezente cantităţi suficiente de medicament. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la tratamentul cu Ciclosporinum, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje
Ciclosporinum are influenţă moderată asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Acest medicament poate determina temporar vedere înceţoșată sau alte tulburări de vedere care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienţii trebuie sfătuiţi să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje înainte ca vederea să le fi revenit la normal.

Pacienţi vârstnici:
Grupul de pacienţi vârstnici a fost studiat în studii clinice. Nu este necesară ajustarea dozei.

Pacienţi cu insuficienţă renală sau hepatică:
Efectul Ciclosporinum nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică sau renală. Totuşi, nu sunt necesare măsuri speciale la aceste grupe de pacienţi.

VI. Monitorizarea tratamentului.Criterii de evaluare a eficienţei tratamentului

Evaluarea răspunsului la tratament trebuie repetată cel puţin o dată la interval de 6 luni prin examen biomicroscopic al suprafeţei anterioare a globului ocular pentru evaluarea filmului lacrimal, examinarea corneei şi testul Schirmer pentru evaluarea cantitativă a secreţiei lacrimale.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

In cazul apariţiei efectelor adverse, tratamentul va fi întrerupt.

VIII. Prescriptori

Tratamentul se iniţiază de către medicul oftalmolog şi poate fi continuat de către medicul oftalmolog sau medicul de familie în dozele şi pe durata menţionate în scrisoarea medicală.”

DCI: DEFEROXAMINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 266, cod (V001D): DCI DEFEROXAMINUM

Definiţia afecţiunii

Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar în:

- β-talasemia majoră şi intermedia
- sindroame mielodisplazice
- aplazie medulară
- alte anemii
- boli hemato-oncologice politransfuzate

În absenţa tratamentului chelator de fier evoluţia este progresivă spre deces prin multiple insuficienţe de organ datorate supraîncărcării cu fier.

Criterii de includere

- pacienţi cu β-talasemie majoră cu vârste peste 2 ani;
- după transfuzia a aprox. 20 unităţi concentrat eritrocitar sau la o valoare a feritinei serice în jur de 1000 μg/l.

Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Dozele standard

- la copii 20 - 40 mg/Kgc (nu se depăşeşte 40 mg/Kgc)
- la adult 50 - 60 mg/Kgc
- în perfuzie subcutanată lentă pe parcursul a 8 - 12 ore/zi, minim 6 nopţi/săptămână prin intermediul unei pompiţe portabile;
- în funcţie de vârsta pacientului, greutate şi nivelul feritinei serice cu păstrarea indexului terapeutic (doza medie zilnică de Desferal în mg/Kgc/valoarea feritinei serice în μg/l) sub 0,025;
- se asociază vitamina C în doză limitată la 2 - 3 mg/Kgc/zi (oral şi numai timpul perfuziei);

Chelarea intensivă cu deferoxamină - infuzie continuă 24 ore intravenos sau subcutanat are următoarele indicaţii:

- persistenţa valorilor crescute ale feritinei serice;
- boală cardiacă semnificativă;
- înaintea sarcinii sau transplantului medular.
  (doză 50 - 60 mg/Kgc/zi)

Monitorizarea tratamentului

- la fiecare 3 luni:
- feritina serică;
- monitorizarea creşterii longitudinale şi greutăţii corporale la pacienţii pediatrici;

- control oftalmologic şi audiologic de specialitate înaintea începerii tratamentului şi la 3 luni pentru pacienţii cu concentraţii plasmatice ale feritinei serice scăzute şi anual în rest;
- bianual evaluarea funcţiei cardiace;
- anual evaluarea funcţiei endocrine.

Criterii de excludere din tratament

Reacţii adverse:

- sistemice cronice:
  - oculare;
  - auditive;
  - displazia cartilaginoasă a oaselor lungi şi coloanei vertebrale asociate cu tulburări de creştere la copiii mici;
- sindrom pulmonar acut;
- reacţii senzitive generalizate;
- reacţii cutanate locale severe;
- hipersensibilitate la deferoxamină (şoc anafilactic, angioedem)

Comorbidităţi:

- insuficienţă renală severă;
- Non-responder:
  - nu este cazul
- Non-compliant:
  - datorită administrării subcutanate zilnice complianţa este scăzută la tratament.

Prescriptori: medicul hematolog sau oncolog.

DCI DEFERASIROXUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 267, cod (V002D): DCI DEFERASIROXUM

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII

- Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar în:
  - beta-talasemia majoră şi intermedia
  - sindroame mielodisplazice
  - aplazie medulară
  - alte anemii
  - boli hemato-oncologice politransfuzate
  - transplant medular
- Sindroamele talasemice independente de transfuziile de sânge (NTDT)
- Evoluţie progresivă spre deces în absenţa tratamentului transfuzional şi a tratamentului chelator de fier.

II. CRITERII DE INCLUDERE:

- tratamentul supraîncărcării cronice cu fier secundară transfuziilor de sânge frecvente (≥7 ml masă eritrocitară/kg şi lună) la pacienţii cu beta-talasemie majoră, cu vârsta de 6 ani sau mai mult
- atunci când tratamentul cu deferoxamină este contraindicat sau inadecvat la următoarele grupe de pacienţi:
  - la pacienţii copii cu beta-talasemie majoră, cu supraîncărcare cronică cu fier secundară transfuziilor de sânge (≥7 ml masă eritrocitară /kg şi lună), cu vârsta cuprinsă între 2 şi 5 ani,
  - la pacienţii adulţi, copii şi adolescenţi cu beta-talasemie majoră cu supraîncărcare cu fier secundară transfuziilor de sânge ocazionale (<7 ml masă eritrocitară/kg şi lună), cu vârsta de 2 ani sau mai mult,
  - la pacienţii adulţi, copii şi adolescenţi, cu vârsta de 2 ani sau mai mult cu supraincarcare cronica cu fier secundara transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar in alte situatii decat sindroamele talasemice (aplazia medulara, anemia diseritropietica, alte anemii ereditare, sindroame mielodisplazice, alte boli hemato-oncologice politransfuzate, transplant medlar)
- tratamentul supraîncărcării cronice cu fier care necesită tratament de chelare atunci când tratamentul cu deferoxamină este contraindicat sau inadecvat, la pacienţi cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii, cu vârsta de 10 ani şi peste această vârstă

III. TRATAMENT (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

A. Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate

Doze:

- după transfuzia a aprox. 20 unităţi masă eritrocitară sau concentraţia serică de feritină >1000 µg/l
    - doza iniţială de 14 mg/Kgc/zi;
    - poate fi avută în vedere administrarea unei doze zilnice iniţiale de 21 mg/kg la pacienţii care necesită reducerea nivelurilor ridicate de fer din organism şi cărora li se administrează, de asemenea, peste 14 ml masă eritrocitară/kg şi lună (aproximativ >4 unităţi/lună pentru un adult)
- la valori ale feritinei serice sub 1000 micrograme/l încărcarea cu fier este controlată cu o doză de 7 - 10 mg/Kgc/zi;
- tratament zilnic în funcţie de valoarea feritinei serice, pentru obţinerea unei balanţe negative a fierului.

Ajustarea dozei

- la fiecare 3 până la 6 luni, pe baza tendinţei de evoluţie a concentraţiei plasmatice a feritinei
- ajustările dozei pot fi efectuate în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg şi vor fi adaptate răspunsului terapeutic individual al fiecărui pacient şi obiectivelor terapeutice (menţinerea sau reducerea încărcării cu fier)
- la pacienţii care nu sunt controlaţi în mod adecvat cu doze de 21 mg/kg (de exemplu concentraţia plasmatică a feritinei persistă la valori peste 2500 µg/l şi nu indică o tendinţă de scădere în timp), pot fi avute în vedere doze de până la 28 mg/kg
- la pacienţii cărora li se administrează doze mai mari de 21 mg/kg: reduceri ale dozei în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg după ce s-a realizat controlul (concentraţia plasmatică a feritinei persistă sub 2500 µg/l şi indică o tendinţă de scădere în timp)
- la pacienţii la care concentraţia plasmatică de feritină a atins valoarea ţintă (de regulă, între 500 şi 1000 µg/l): reduceri ale dozei în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg pentru menţinerea nivelurilor de feritină în intervalul ţintă.

Forma farmaceutică.

- **Deferasiroxum comprimate pentru dispersie orală 125 mg, 250 mg şi 500 mg**
- **Deferasiroxum comprimate filmate 180 mg, 360 mg**

Deferasiroxum comprimate filmate demonstrează o biodisponibilitate mai mare comparativ cu cea a deferasiroxum, formula comprimate pentru dispersie orală. În cazul trecerii de la comprimate pentru dispersie orală la comprimate filmate, doza de comprimate filmate trebuie să fie cu 30% mai mică decât doza de comprimate pentru dispersie orală, rotunjită la un comprimat întreg.

Dozele corespondente pentru formulele diferite sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Tabelul 1: Doze recomandate pentru supraîncărcarea cronică cu fier secundară transfuziilor de sânge

<table>
<tr><th></th><th>Comprimate filmate/granule</th><th>Comprimate pentru dispersie orală</th><th>Transfuzii</th><th></th><th>Feritină plasmatică</th></tr>
<tr><td>Doza inițială</td><td>14 mg/kg/zi</td><td>20 mg/kg/zi</td><td>După 20 unități (aprox. 100 ml/kg) de ME</td><td rowspan="4">sau</td><td rowspan="4">>1000 µg/l</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Doze inițiale alternative</td><td>21 mg/kg/zi</td><td>30 mg/kg/zi</td><td>>14 ml/kg/lună de ME (aprox. >4 unități/lună pentru un adult)</td></tr>
<tr><td>7 mg/kg/zi</td><td>10 mg/kg/zi</td><td><7 ml/kg/lună de ME (aprox. <2 unități/lună pentru un adult)</td></tr>
<tr><td>Pentru pacienții bine controlați cu deferoxamină</td><td>O treime din doza de deferoxamină</td><td>Jumătate din doza de deferoxamină</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="5">Monitorizare</td><td>Lunar</td></tr>
<tr><td colspan="5">Interval-țintă</td><td>500-1000 µg/l</td></tr>
<tr><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td rowspan="2">Trepte de ajustare (la fiecare 3-6 luni)</td><td colspan="5">Creștere</td></tr>
<tr><td>3,5 - 7 mg/kg/zi
Până la 28 mg/kg/zi</td><td>5-10 mg/kg/zi
Până la 40 mg/kg/ zi</td><td></td><td>>2500 µg/l</td></tr>
</table>

	Scădere			
	3,5-7 mg/kg/zi La pacienții tratați cu >21 mg/kg/zi	5-10 mg/kg/zi La pacienții tratați cu >30 mg/kg/zi		<2500 µg/l
	Când se atinge valoarea-țintă			500-1000 µg/l
Doza maximă	**28 mg/kg/zi**	**40 mg/kg/zi**		
Se va avea în vedere întreruperea tratamentului				**<500 µg/l**

B. Sindroame talasemice independente de transfuziile de sânge (NTDT)

Tratamentul de chelare trebuie început atunci când concentraţia hepatică de fier [CHF] ≥ 5 mg Fe/g masă uscată [ms] sau concentraţia plasmatică a feritinei în mod consecvent > 800 µg/l

Doza iniţială

Doza zilnică iniţială recomandată de deferasirox la pacienţi cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii este de 7 mg/kg corp

Ajustarea dozei

- la fiecare 3 până la 6 luni de tratament, trebuie avută în vedere o creştere treptată a dozei cu câte 3,5 până la 7 mg/kg dacă CHF a pacientului este ≥ 7 mg Fe/g mu sau dacă feritina plasmatică este în mod consecvent > 2000 µg/l şi nu prezintă o tendinţă descendentă, iar pacientul tolerează bine medicamentul. Dozele de peste 14 mg/kg nu sunt recomandate, deoarece nu există experienţă cu doze peste acest nivel la pacienţi cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii.
- daca feritina plasmatică este ≤ 2000 µg/l, doza nu trebuie să depăşească 7 mg/kg
- la pacienţii la care doza a fost crescută la > 7 mg/kg, se recomandă reducerea dozei la 7 mg/kg sau mai puţin atunci când CHF este < 7 mg Fe/g mu sau feritina plasmatică este ≤ 2000 µg/l
- daca feritină plasmatică < 300 µg/l, tratamentul trebuie oprit.

În cazul trecerii de la administrarea de comprimate pentru dispersie orală la utilizarea de comprimate filmate, doza administrată sub formă de comprimate filmate trebuie să fie cu 30% mai mică decât doza administrată sub formă de comprimate pentru dispersie orală, rotunjită până la cea mai apropiată concentrație a unui comprimat întreg.

Dozele corespondente pentru ambele forme farmaceutice sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Tabelul 2: Doze recomandate pentru sindroame de talasemie independentă de transfuziile de sânge

<table>
<tr><th></th><th>Comprimate filmate/granule</th><th>Comprimate pentru dispersie orală</th><th>Concentrație hepatică de fer (CHF)*</th><th></th><th>Feritină plasmatică</th></tr>
<tr><td>Doza inițială</td><td>7 mg/kg/zi</td><td>10 mg/kg/zi</td><td>≥5 mg Fe/g ms</td><td>sau</td><td>>800 µg/l</td></tr>
<tr><td colspan="5">Monitorizare</td><td>Lunar</td></tr>
<tr><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td rowspan="4">Trepte de ajustare (la fiecare 3-6 luni)</td><td colspan="5">Creștere</td></tr>
<tr><td>3,5 - 7 mg/kg/zi</td><td>5-10 mg/kg/zi</td><td>≥7 mg Fe/g ms</td><td></td><td>>2000 µg/l</td></tr>
<tr><td colspan="5">Scădere</td></tr>
<tr><td>3,5-7 mg/kg/zi</td><td>5-10 mg/kg/zi</td><td><7 mg Fe/g ms</td><td></td><td>≤2000 µg/l</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Doza maximă</td><td>14 mg/kg/zi
7 mg/kg/zi</td><td>20 mg/kg/zi
10 mg/kg/zi</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td colspan="2">La adulți</td><td rowspan="2">neevaluat</td><td rowspan="2">si</td><td rowspan="2">≤2000 µg/l</td></tr>
<tr><td colspan="2">La copii și adolescenți</td></tr>
<tr><td colspan="3">Întreruperea tratamentului</td><td><3 mg Fe/g ms</td><td>sau</td><td><300 µg/l</td></tr>
<tr><td colspan="3">Readministrarea tratamentului</td><td colspan="3">Nerecomandata</td></tr>
</table>

*CHF este metoda preferată de determinare a supraîncărcării ferice.

IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:

Test	Frecvenţă
Feritinemie	lunar
Creatinemie	- de două ori înainte de începerea tratamentului - săptămânal în prima lună după începerea tratamentului sau după modificarea dozei, lunar după aceea
Clearence al creatininei	- înainte de începerea tratamentului; - săptămânal în prima lună după începerea tratamentului sau după modificarea dozei, lunar după aceea
Concentraţii plasmatice ale transaminazelor	lunar
Proteinurie	la 3 luni
Indicatori ai funcţiei tubulare	după cum este necesar
Testare auditivă şi oftalmologică	înainte de începerea tratamentului şi apoi anual

V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- **Reacţii adverse:**
  - creşteri persistente şi progresive ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice;
  - creşteri ale valorilor creatinemiei (> 33% fată de valoarea iniţială) sau scăderi ale valorilor clearence-ului creatininei (< 60 ml/min.)
  - modificări semnificative ale rezultatelor testelor auditive şi oftalmologice;
  - reacţii grave de hipersensibilitate (şoc anafilactic şi angioedemul).
- **Co-morbidităţi**:
  - insuficienţa renală sau disfuncţii renale semnificative;
  - insuficienţă hepatică severă;
- **hipersensibilitate** la substanţa activă a deferasirox-ului sau la oricare dintre excipienţi;
- **sarcina.**

VI. PRESCRIPTORI:

- medicul hematolog;
- in judetele in care nu exista medic hematolog, prescriptia poate fi facuta de medicul oncolog
- medicul pediatru

DCI: SEVELAMER

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 268, cod (V003D): DCI SEVELAMER

Indicaţii

Administrarea sevelamer hidroclorid este recomandată ca terapie de linia a doua în tratamentul hiperfosfatemiei în BCR stadiul 5D în cazuri selecţionate, la bolnavi dializaţi: cu hiperfosfatemie (> 5,5 mg/dL) persistentă chiar după 4 săptămâni de tratament adecvat (restricţie dietetică de fosfaţi, ajustarea dozelor de săruri de calciu la conţinutul în fosfaţi al alimentelor ingerate, adecvarea dializei) şi după o cură scurtă (4 săptămâni) de hidroxid de aluminiu sau atunci când există contraindicaţii ale sărurilor de calciu [(calcificări ectopice extinse, hipercalcemie (calcemie totală corectată > 10,2 mg/dL, calciu ionic seric > 5,4 mg/dL), iPTH < 150 pg/mL (sub 2 - 3 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) la două determinări consecutive].

Tratament

Ţinta tratamentului

Controlul concentraţiei fosfaţilor serici (3,5 - 5,5 mg/dL).

Doze

Doza de iniţiere:

- 800 mg de 3 ori pe zi, la bolnavi care nu primeau anterior săruri de calciu, dacă fosfatemia este 5,6 - 7,5 mg/dL şi la bolnavii anterior trataţi cu săruri de calciu în doză < 3 g/zi;
- 1,6 g de 3 ori pe zi, la bolnavi care nu primeau anterior săruri de calciu, dacă fosfatemia este > 7,5 mg/dL şi la bolnavii anterior trataţi cu săruri de calciu în doză > 3 g/zi.

Ajustarea dozei este recomandată după 2 - 3 săptămâni de tratament, în funcţie de fosfatemie:

1. > 5,6 mg/dL - se creşte fiecare doză cu 400 - 800 mg;
2. între 3,5 - 5,5 mg/dL - se menţine aceeaşi doză;
3. < 3,5 mg/dL - se scade fiecare doză cu 400 - 800 mg.

Monitorizare

1. calcemia (calciu ionic, calcemie totală corectată), fosfatemia şi produsul fosfocalcic săptămânal până la atingerea valorilor ţintă şi la bolnavii în tratament concomitent cu activatori ai receptorilor vitaminei D, apoi lunar;
2. iPTH - semestrial (în absenţa tratamentului cu activatori ai receptorilor vitaminei D);
3. bicarbonatul seric - la 2 săptămâni interval în faza de iniţiere a tratamentului, apoi lunar;
4. colesterolemia, trigliceridemia trebuie monitorizate trimestrial şi probele de coagulare - semestrial.

Întreruperea administrării

Este recomandată în caz de scădere a fosfatemiei sub 3,5 mg/dL, persistentă chiar după scăderea dozelor la două determinări lunare consecutive.

Prescriptori

Prescrierea şi monitorizarea tratamentului cu sevelamerum hidrocloricum va fi efectuată de către medicii nefrologi. Bolnavilor dializaţi nu li se pot prescrie şi elibera reţete prin farmacii cu circuit deschis pentru sevelamerum hidrocloricum, deoarece tratamentul tulburărilor metabolismului mineral este inclus în serviciul de dializă

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 363 cod (V03AE05): DCI OXIHIDROXID SUCROFERIC

Hiperfosfatemia este o complicaţie frecventă a Bolii cronice de rinichi avansate (cu filtrat glomerular estimat sub 30mL/min), raportată la aproximativ 70% dintre pacienţii dializaţi (Boală cronică de rinichi categoria G5D)[1,2]. Hiperfosfatemia este o componentă a tulburărilor metabolismului mineral şi osos asociate BCR - hiperparatiroidism secundar, boală osoasă renală şi afecţiunile cardio-vasculare – care au un puternic impact negativ prin creşterea riscului de fracturi şi de mortalitate generală şi de cauză cardio-vasculară.

Ghidurile de tratament al Tulburărilor metabolismului mineral şi osos asociate BCR - KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) şi SRN (*Societatea Română de Nefrologie*) - sugerează drept obiectiv terapeutic la pacienţii dializaţi reducerea fosfatemiei către valorile normale de referinţă ale laboratorului. Pentru atingerea acestui obiectiv, este sugerată administrarea chelatorilor intestinali de fosfaţi, însă cu evitarea hipercalcemiei şi limitarea aportului de calciu din medicamente.

În prezent, pentru tratamentul farmacologic al hiperfosfatemiei la pacienţii cu BCR dializaţi sunt disponibile:

- Sărurile de calciu (combinate sau nu cu săruri magneziu) sunt folosite pe scară largă datorită disponibilităţii şi preţului scăzut, dar utilizarea lor creşte riscul de hipercalcemie, de boală osoasă adinamică şi de favorizare a calcificărilor vasculare;
- Sărurile de aluminiu sunt rar utilizate, din cauza acumulării tisulare a aluminiului cu toxicitate neurologică, osoasă şi medulară;
- Sevelamer-ul (chelator aş fosfaţilor fără calciu şi aluminiu) evită riscurile precedentelor două preparate, cu eficacitate comparabilă; produce reacţii adverse digestive şi necesită un număr mare de tablete zilnic;
- Sărurile de lantanum (chelator intestinal al fosfaţilor fără calciu şi aluminiu) evită riscurile primelor două preparate.

Oxihidroxidul sucroferic este un chelator intestinal de fosfat fără calciu şi aluminiu, care leagă fosfaţii prin schimbarea liganzilor între moleculele de hidroxid şi/sau de apă şi ionii de fosfaţi din intestin. Preparatul comercial conţine oxihidroxid de fier (III) polinuclear (500mg/comprimat masticabil), sucroză şi amidon.

Într-un studiu clinic de fază III, multicentric randomizat în raport 2:1 cu comparator activ (sevelamer carbonat) şi design deschis, cu durată de 6 luni, au fost incluşi 1059 adulţi trataţi prin hemodializă şi dializă peritoneală (707 în lotul cu oxihidroxid sucroferic şi 348 în cel cu sevelamer). Parametrul principal a fost variaţia fosfatemiei. Rezultatele studiului au indicat că oxihidroxidul sucroferic nu a fost inferior sevelamer-ului pentru controlul hiperfosfatemiei la pacienţi dializaţi. Deoarece în lotul tratat cu oxihidroxid sucroferic numărul de comprimate necesare a fost mai mic, aderenţa la tratament a fost mai bună[7]. În extensia acestui studiu, desfăşurată după un design similar pentru o perioadă suplimentară de 28 săptămâni, au intrat 644 adulţi dializaţi care au finalizat primul studiu, (384 în tratament cu oxihidroxid sucroferic

şi 260 cu sevelamer). A fost constatată menţinerea efectului asupra fosfatemiei la un an de tratament şi nu au fost înregistrate reacţii adverse notabile sau acumulare de fier. Profilul de siguranţă şi tolerabilitate al oxihidroxid sucroferic a fost confirmat şi de un studiu observaţional prospectiv multicentric (date din „viaţa reală") la a 1365 bolnavi dializaţi monitorizaţi timp de 36 luni.

I. INDICAȚIA TERAPEUTICĂ (face obiectul unui contract cost-volum)

Oxihidroxid sucroferic este recomandat pentru tratamentul hiperfosfatemiei la pacienţi adulţi cu BCR categoria 5D (aflaţi în program de hemodializă cronică sau dializă peritoneală), care au hiperfosfatemie peste 5,6mg/dL (1,8mmol/L):

- persistentă sub tratament cu alt tip de chelatori ai fosfaţilor
  SAU
- asociată cu contraindicaţii pentru administrarea sărurilor de calciu.

Oxihidroxid sucroferic este parte a tratamentului complex adresat tulburărilor metabolismului mineral şi osos asociate BCR, astfel că poate fi asociat cu activatori ai receptorilor vitaminei D şi calcimimetice.

II. CRITERII PENTRU INCLUDEREA UNUI PACIENT ÎN TRATAMENT

1. Criterii de includere în tratament

Pacienţi adulţi cu BCR stadiul 5D (aflaţi în program de hemodializă cronică sau dializă peritoneală), care prezintă:

- Hiperfosfatemie ≥5,6mg/dL (≥1,8mmol/L) persistentă după 4 săptămâni de tratament adecvat (restricţie dietetică de fosfaţi, ajustarea dozelor de săruri de calciu la conţinutul în fosfaţi al alimentelor ingerate, adecvarea dializei); sau
- Hiperfosfatemie ≥5,6mg/dL (≥1,8mmol/L) persistentă 4 săptămâni, asociată cu una din următoarele situații:
  - Hipercalcemie persistentă ≥10,8mg/dL (≥2,65mmol/L) sau episoade repetate de hipercalcemie >10,5mg/dL sub tratamentul cu săruri de calciu;
  - Calcificări ectopice extinse (valvulare, arteriale, ale aortei, scor de calcificare al aortei abdominale lombare peste 5);
  - iPTH <150pg/mL (sub 2 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) la două determinări consecutive;
  - Calcifilaxie.

2. *Criterii de excludere*

- Hipofosfatemie -sub 2,5mg/dL (0,81mmol/L);
- Semne de supraîncărcare cu fier (feritina serică >800ng/mL).

III. TRATAMENT

Doza de iniţiere:
1500mg fier zilnic, divizat în trei prize: 500mg fier (1 comprimat masticabil) de 3 ori pe zi, în timpul meselor.
Mod de administrare:
Pe cale orală, în timpul meselor, cu doza zilnică împărţită între mesele zilei, adaptat conţinutului în fosfaţi al alimentelor de la masa respectivă.
Comprimatele de oxihidroxid sucroferic trebuie mestecate sau sfărâmate. Nu trebuie înghiţite întregi.
Medicamentele cunoscute a interacţiona cu fierul sau complexul oxihidroxid-sucroferic (alendronat, doxiciclină, levotiroxină) trebuie administrate la un interval mai mare de o oră faţă de priza de oxihidroxid sucroferic.

Perioada de administrare:
Nelimitată.
Tratamentul va fi oprit dacă apar reacţii adverse, hipofosfatemie persistent sub 2,5mg/dL chiar după scăderea dozei sau supraîncărcare cu fier (feritină serică persistent peste 800ng/mL), dar poate fi reluat ulterior, dac[pacientul]ntrune;te din nou criteriile de includere..

Ajustarea dozei:
Este recomandată după 2-4 săptămâni de tratament, în funcţie de fosfatemie:

- ≥5,6mg/dL (>1,8mmol/L) – doza zilnică va fi crescută cu 500mg fier (1cp);
- între 3,5-5,5mg/dL (1,13-1,78mmol/L) – va fi menţinută aceeaşi doză;
- <3,5mg/dL (<1,13mmol/L) – doza zilnică va fi scăzută cu 500mg fier (1cp).

Tratamentul va fi monitorizat în continuare prin determinarea lunară a fosfatemiei, iar doza va fi crescută sau scăzută cu câte 500mg fier (1cp) astfel încât fosfatul seric să fie menţinut în limitele intervalului de referinţă al laboratorului.
Nu va fi depăşită doza maxim admisă de 3000mg fier (6cp)/zi.

IV. CONTRAINDICAŢII

- Hemocromatoză şi orice situaţie de supraîncărcare cu fier (feritină serică peste 800ng/mL);
- Alergie la fier sau excipienţi (sucroză, amidon, stearat de magneziu, aromă de fructe de pădure, neohesperidină dihidrocalcon, dioxid de siliciu coloidal);
- Anomalii ereditare asociate cu intoleranţa la fructoză, malabsorbţia glucozei-galactozei sau deficienţa de sucrază-izomaltoză.

V. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE PENTRU UTILIZARE

Un comprimat de oxihidroxid sucroferic conţine 700mg amidon (din cartofi şi porumb) ceea ce este echivalent cu circa 1,4g carbohidraţi. Pacienţii cu diabet zaharat trebuie să ţină cont de acest aport de zaharuri.

Administrarea oxihidroxid sucroferic trebuie considerată cu prudenţă, după analiza atentă a raportului risc/beneficiu, la bolnavi cu antecedente recente de peritonită şi intervenţii chirurgicale în sfera digestivă (în ultimele 3 luni), tulburări gastrice şi hepatice importante, la femei gravide şi în perioada de alăptare deoarece aceste categorii nu au fost incluse în studiile clinice.

VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI/CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TRATAMENTULUI

Anamneza şi examenul clinic al bolnavului, la fiecare şedinţă de hemodializă, trebuie să urmărească eventuala apariţie a tulburărilor gastro-intestinale şi a altor reacţii adverse.
Monitorizarea parametrilor biochimici ai metabolismului mineral şi osos la bolnavii dializaţi în tratament cu oxihidroxid sucroferic este indicată cu următoarea frecvenţă:

- fosfatemia la 2 săptămâni, la atingerea obiectivului terapeutic (fosfat seric între 3,5-5,5mg/dL) şi, apoi, lunar;
- calcemia (calciu seric total şi ionizat), lunar;
- parathormonul seric intact trebuie, semestrial (în absenţa tratamentului cu activatori ai receptorilor vitaminei D, când poate fi necesară creşterea frecvenţei la 3-4 luni);
- fosfataza alcalină totală, la 6-12 luni, mai frecvent dacă există hiperparatiroidism.

Recoltarea probelor de sânge pentru aceste determinări trebuie efectuată pe nemâncate, înaintea începerii şedinţei de hemodializă din mijlocul săptămânii.

VII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI

Tratamentul va fi continuat pe termen nedefinit. Întreruperea tratamentului este recomandată dacă apare intoleranţă ca urmare a reacţiilor adverse sau dacă este depăşit obiectivul terapeutic (se instalează hipofosfatemie).

Principalele reacţii adverse raportate în timpul tratamentului cu oxihidroxid sucroferic sunt:

- tulburările gastro-intestinale:
  - frecvente: diaree, modificarea culorii scaunului, greaţă, vărsaturi, constipaţie, dureri abdominale, flatulenţă, dispepsie;
  - mai puţin frecvente: gastrită, disfagie, boală de reflux gastro-esofagian, distensie abdominală;
- decolorarea danturii şi a limbii;
- prurit, erupţii cutanate;
- cefalee, fatigabilitate, dispnee.

Administrarea de oxihidroxid sucroferic trebuie întreruptă dacă fosfatemia scade persistent sub 2,5mg/dL (<0,81mmol/L), la două determinări la interval de o lună, chiar după scăderea dozei conform recomandărilor de ajustare.

VIII. PRESCRIPTORI

Prescrierea şi monitorizarea tratamentului cu oxihidroxid sucroferic va fi efectuată de medicii în specialitatea Nefrologie. Prescrierea va fi realizată în circuit închis, prin centrele de dializă, ca parte a tratamentului tulburărior metabolismului mineral şi osos asociate BCR."

DCI: AMINOACIZI, INCLUSIV COMBINAŢII CU POLIPEPTIDE

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 269, cod (V004N): DCI AMINOACIZI, INCLUSIV COMBINAŢII CU POLIPEPTIDE

Indicaţii

Tratamentul cu cetanalogi ai aminoacizilor esenţiali este indicat pacienţilor cu Boală cronică de rinichi (BCR) stadiile:

1. 4 şi 5 (eRFG ≤ 30 mL/min/1.73 m^2), stare de nutriţie bună (SGA A/B, serinemie > 3 g/dL), complianţă anticipată bună la dietă, pentru încetinirea degradării funcţiei renale şi/sau întârzierea momentului iniţierii tratamentului de substituţie a funcţiilor renale la bolnavi cu BCR în stadiile 4 şi 5.
2. 5D cu stare de nutriţie alterată (SGA B/C, serinemie < 3 g/dL) şi comorbidităţi (diabet zaharat, insuficienţă cardiacă), pentru ameliorarea stării de nutriţie.

Tratament

Ţinta tratamentului

1. Reducerea/stoparea reducerii eRFG
2. Ameliorarea stării de nutriţie (creşterea serinemiei, ameliorarea SGA)

Doze

1. Pacienţii cu BCR stadiul 4 - 5: 1 tb/5 kg corp-zi, repartizată în 3 prize, la mese, în asociere cu modificarea dietei: aport de 30 - 35 kcal/kg/zi şi de 0,3 g proteine/kg/zi (fără proteine cu valoare biologică mare), pe toată durata tratamentului;
2. Pacienţi cu BCR stadiul 5D: 1 tb/5 kg corp-zi, repartizată în 3 prize, la mese, în asociere cu o dietă care asigură un aport de 30 - 35 kcal/kg/zi, pe toată durata tratamentului.

Monitorizarea bolnavilor

Presupune urmărirea: parametrilor funcţiei renale - lunar (eRFG, proteinurie), parametrilor metabolici - trimestrial (uree serică şi urinară, calcemie, fosfatemie, bicarbonat seric); parametrilor stării de nutriţie - semestrial (jurnal dietetic, indice de masă corporală, procent din masă corporală standard, masă grăsoasă, SGA), respectiv trimestrial (serinemie, proteină C reactivă).

Criterii de excludere din tratament

1. Apariţia semnelor viscerale ale uremiei (pericardită, tulburări gastro-intestinale, encefalopatie), dezechilibre hidro-electrolitice severe şi reducerea eRFG sub 10 mL/min, cu necesitatea iniţierii dializei.
2. Refuzul sau non-complianţa bolnavului faţă de protocolul dietetic/terapeutic.
3. Apariţia semnelor de malnutriţie protein-calorică (SGA C, albuminemie < 3 g/dL).
4. Lipsa de ameliorare a semnelor de malnutriţie după 6 luni, la pacienţii cu BCR stadiul 5D.

Prescriptori

Tratamentul va fi prescris de medici nefrologi.