

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 372 cod (L04AB04-UV): DCI ADALIMUMABUM

Introducere

Substanța activă adalimumab, este un anticorp monoclonal uman. Anticorpii monoclonali sunt proteine care se leagă de o țintă specifică. Ținta adalimumab este o proteină denumită factor de necroză tumorală (TNF α), care este implicată în sistemul imun (de apărare) și este prezentă în concentrații mari în bolile inflamatorii. Prin legarea de la TNF α , adalimumab scade procesul inflamator din cadrul acestor boli.

Uveitele reprezintă boli inflamatorii ale uveei. Glucocorticosteroizii administrați local sau sistemic au fost considerați prima linie de tratament în uveite, în ultimii 50 de ani. Pentru a reduce dozele de steroizi și pentru prevenirea efectelor adverse a fost introdusă a doua linie de tratament reprezentată de Metotrexat, Azatioprină, Mycophenolat și Ciclosporină. Tratamentul cu medicație biologică ca factor de necroză tumorală (TNF α) este considerat tratamentul de linie 3, dacă inflamația uveală nu poate fi controlată cu medicație de a 2-a linie sau dacă apar efecte adverse grave. Nivele crescute de TNF- α s-au evidențiat în uveita apăsătoare a pacienților cu uveită activă.

Uveitele reprezintă boli inflamatorii ale uveei. Glucocorticosteroizii administrați local sau sistemic au fost considerați prima linie de tratament în uveite, în ultimii 50 de ani. Pentru a reduce dozele de steroizi și pentru prevenirea efectelor adverse a fost introdusă a doua linie de tratament reprezentată de Metotrexat, Azatioprină, Mycophenolat și Ciclosporină. Tratamentul cu medicație biologică ca factor de necroză tumorală (TNF α) este considerat tratamentul de linie 3, dacă inflamația uveală nu poate fi controlată cu medicație de a 2-a linie sau dacă apar efecte adverse grave. Nivele crescute de TNF- α s-au evidențiat în uveita apăsătoare a pacienților cu uveită activă.

I. Indicația terapeutică

- Tratamentul uveitei non-infecțioase, intermediare, posterioare și panuveitei la pacienții adulți care nu au avut un răspuns adecvat la corticosteroizi.
- La pacienții adulți cu uveite non-infecțioase care necesită scăderea progresivă a dozelor de corticosteroizi.
- La pacienții adulți cu uveite non-infecțioase pentru care nu este potrivit tratamentul cu corticosteroizi.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere în tratament

- Pacienți adulți diagnosticați cu uveite non-infecțioase, intermediare, posterioare sau care nu au avut un răspuns adecvat la corticosteroizi.
- Pacienți adulți cu uveite non-infecțioase care necesită scăderea progresivă a dozelor de corticosteroizi.
- Pacienți adulți cu uveite non-infecțioase pentru care nu este potrivit tratamentul cu corticosteroizi.

2. Criterii de excludere

- Pacienți adulți cu infecții actuale active, netratate (ex.hepatită B și C)
- Pacienți adulți cu tuberculoză netratată

III. Tratament

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice

1. Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu uveită de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT ($\text{TCT} \geq 5 \text{ mm}$) se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

2. Hepatitele virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înainte de inițierea terapiei cu adalimumab să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomandă repetarea periodică, a screeningului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatitice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

Adulți cu uveită non-infecțioasă

Doza uzuală pentru adulții cu uveită non-infecțioasă este o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții într-o zi), urmată de 40 mg administrată o dată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială.

La pacienții cu uveită non-infecțioasă, în timpul utilizării adalimumab, se continua tratamentul cu corticosteroizi si/sau cu alte medicamente (Metrotexat) care influențează sistemul imunitar. Doza de corticosteroizi administrată concomitent poate fi scăzută treptat, în conformitate cu practica clinică, după două săptămâni de la inițierea tratamentului cu adalimumab. Adalimumabul poate fi de asemenea administrat în monoterapie, dar experiența legată de inițiere în monoterapie este limitată.

Mod de administrare

Utilizare subcutanată (coapsă sau abdomen).

Perioada de tratament

Tratamentul cu adalimumab se continuă atât timp cât pacientul obține beneficii clinice.

Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare sau moderate. Totuși, unele pot fi grave și pot necesita tratament. Reacțiile adverse pot apărea până la cel puțin 4 luni după ultima injecție de adalimumab. Lista reacțiilor adverse se poate consulta în RCP-ul produsului.

Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Tuberculoză activă (vezi pct IV Tratament-Screening) sau alte infecții severe cum sunt stări septice și infecții oportuniste.
- Insuficiență cardiacă moderată până la severă (clasa III/IV NYHA)
- Simptome ale unei infecții, de exemplu febra, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare.(până la vindecare)
- Hepatita tip B netratată (tratamentul cu adalimumab poate reactiva infecția cu VHB la pacienții purtători ai acestui virus-vezi pct IV Tratament- Screening)
- Afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente fără avizul oncologic.

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**Sarcina**

Pe perioada tratamentului, pacientelor li se vor recomanda utilizarea măsurilor de contracepție corespunzătoare prevenirii sarcinii și continuarea utilizării lor pe o perioadă de minim 5 luni după ultimul tratament cu adalimumab.

Pacientele gravide sau care intenționează să aibă un copil, se vor adresa medicului curant pentru recomandări privind administrarea acestui medicament.

Adalimumab poate fi utilizat în timpul unei sarcini numai dacă este necesar.

Alăptarea

Adalimumab poate fi utilizat în timpul alăptării.

Dacă pacienta a primit adalimumab în timpul sarcinii, copilul ei poate avea un risc mai mare să dezvolte o infecție timp de circa 5 luni de la ultima doză de adalimumab utilizată în timpul sarcinii.

Este important anunțarea medicului copilului și altor profesioniști din domeniul sănătății că pacienta a utilizat adalimumab în timpul sarcinii, înainte ca copilul ei să primească orice vaccin.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor:

Adalimumab poate influența în mică măsură capacitatea de a conduce vehicule, biciclete sau de a folosi utilaje. După administrare poate să apară senzația de vertij și tulburări de vedere.

Intervenții chirurgicale sau dentare

În cazul necesității unor intervenții chirurgicale sau dentare, medicul curant va putea stopa temporar tratamentul cu adalimumab.

Boala demielinizantă

În rare cazuri, tratamentul cu adalimumab a coincis cu debutul sau exacerbarea simptomelor clinice și/sau a parametrilor radiologici de boala demielinizantă a sistemului nervos central, inclusiv a sclerozei multiple și nevritei optice și de boala demielinizantă periferică, inclusiv a sindromului Guillain-Barré.

Dacă pacientul a fost diagnosticat cu o boală demielinizantă (o boală care afectează învelișul protector al nervilor, cum este scleroza multiplă), medicul prescriptor va decide dacă va iniția sau continua tratamentul cu adalimumab. Apariția unor simptome cum sunt modificări ale vederii, slăbiciune la nivelul brațelor sau picioarelor sau amorțeli sau furnicături în orice parte a corpului trebuie semnalate medicului curant.

Există o asociere cunoscută între uveita intermediară și bolile demielinizante ale sistemului nervos central. La pacienții cu uveită intermediară non-infecțioasă, înainte de începerea tratamentului și, în mod regulat, în timpul tratamentului cu adalimumab, trebuie efectuată evaluare neurologică pentru a putea detecta bolile demielinizante ale sistemului nervos central pre-existente sau în curs de apariție.

Vaccinare

Anumite vaccinuri conțin viruși sau bacterii care produc boli, în forme atenuate dar vii, iar aceste vaccinuri nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu adalimumab. Trebuie anunțat medicul curant înainte de administrarea oricărui vaccin.

Insuficiența cardiacă

Dacă pacientul este diagnosticat cu insuficiență cardiacă ușoară și este tratat cu adalimumab, evoluția insuficienței cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul curant cardiolog. Este importantă comunicarea medicului prescriptor dacă pacientul suferă de o afecțiune cardiacă gravă. Trebuie anunțat medicul prescriptor în cazul apariției de simptome noi sau agravante de insuficiență cardiacă (de exemplu dispnee, edem al membrelor inferioare)

Vârsta peste 65 de ani

Pacienții care au mai mult de 65 ani și utilizează adalimumab sunt mai susceptibili la infecții. Este important raportarea la medicul prescriptor a simptomelor de infecție cum sunt: febra, răni, oboseală sau probleme dentare.

Călătorie/infecție recidivantă

Trebuie raportat medicului prescriptor dacă pacientul tratat cu adalimumab locuiește sau călătorește în zonele endemice pentru infecțiile cu ciuperci, cum sunt histoplasmoza, coccidioidoza sau blastomicoza.

Trebuie declarate medicului prescriptor antecedente de infecții recidivante sau alte afecțiuni care cresc riscul de infecții în cazul pacienților tratați cu adalimumab.

Cancer

Există foarte rare cazuri de anumite forme de cancer la adulții tratați cu adalimumab. Utilizarea **ADALIMUMABUM** poate să crească riscul apariției limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de cancer.

În plus, au fost observate cazuri de cancere cutanate de tip ne-melanom la pacienții care utilizează adalimumab.

Sindrom asemănător lupusului

În cazuri rare, tratamentul cu adalimumab poate să determine un sindrom asemănător lupusului. Dacă apar simptome cum sunt erupție cutanată persistentă inexplicabilă, febră, dureri articulare sau oboseală trebuie raportate medicului prescriptor.

IV. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice

Monitorizarea tratamentului se face prin examenul acuității vizuale, examenul biomicroscopic al polului anterior și posterior al globului ocular, urmărind prezența, regresia sau absența semnelor inflamatorii uveale la fiecare 2 săptămâni după administrarea medicamentului.

Criterii de continuare a tratamentului

Continuarea tratamentului se va face atât timp cât persistă fenomenele inflamatorii uveale.

Criterii de întrerupere a tratamentului

Întreruperea tratamentului cu adalimumab se va face în următoarele situații:

- Remisia uveitei sau uveită inactivă
Remisia uveitei se definește când după întreruperea tratamentului pe o perioadă de 3 luni nu există semne inflamatorii uveale.
Uveita inactivă este când pe o perioadă de 3 luni în timpul tratamentului sistemic imunomodulator, incluzând cortico-steroidii și Adalimumab, nu există semne inflamatorii uveale.
- Când nu există răspuns la tratament (persistența fenomenelor inflamatorii uveale).
- Recidiva inflamației este definită ca o inflamație activă după o inactivitate de cel puțin 3 luni, fără a include edemul macular cistoid
- Apariția efectelor adverse subiective (ex, cefalee, dureri musculare, prurit) sau complicațiilor (infecțioase), malignitate (cancer mamar, renal, melanom), boli demielinizante, leucemie.
- Necomplianța sau retragerea consimțământului pacientului față de tratament.

V. Prescriptori

Medici din specialitatea oftalmologie.”