”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei 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 (TNFα), care este implicată în sistemul imun (de apărare) și este prezentă în concentrații mari în bolile inflamatorii. Prin legarea de la TNFα, adalimumab scade procesul inflamator din cadrul acestor boli.

Uveitele reprezintă boli inflamatorii ale uveei. Glucocorticosteroizii administaţi local sau sistemic au fost consideraţi prima linie de tratament în uveite, în ultimii 50 de ani. Pentru a reduce dozele de steroizi şi pentru prevenirea efectelor adverse a fost introdusa a doua linie de tratament reprezentată de Metotrexat , Azatioprină, Mycofenolat şi Ciclosporină.Tratamentul cu medicaţie biologică ca factor de necroză tumorală (TNFα) este considerat tratamentul de linie 3, dacă inflamaţia uveală nu poate fi controlată cu medicaţie de a 2-a linie sau dacă apar efecte adverse grave. Nivele crescute de TNF-α s-au evidenţiat în umoarea apoasă a pacienţilor cu uveită activă.

Uveitele reprezintă boli inflamatorii ale uveei. Glucocorticosteroizii administaţi local sau sistemic au fost consideraţi prima linie de tratament în uveite, în ultimii 50 de ani. Pentru a reduce dozele de steroizi şi pentru prevenirea efectelor adverse a fost introdusa a doua linie de tratament reprezentată de Metotrexat , Azatioprină, Mycofenolat şi Ciclosporină.Tratamentul cu medicaţie biologică ca factor de necroză tumorală (TNFα) este considerat tratamentul de linie 3, dacă inflamaţia uveală nu poate fi controlată cu medicaţie de a 2-a linie sau dacă apar efecte adverse grave. Nivele crescute de TNF-α s-au evidenţiat în umoarea apoasă a pacienţilor cu uveită activă.

I. Indicaţia terapeutică

- Tratamentul uveitei non-infecţioase, intermediare, posterioare şi panuveitei la pacienţii adulţi care nu au avut un răspuns adecvat la corticosteroizi.
- La pacienţii adulţi cu uveite non-infecţioase care necesită scăderea progresivă a dozelor de corticosteroizi.
- La pacienţii adulţi cu uveite non-infecţioase pentru care nu este potrivit tratamentul cu corticosteroizi.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere in tratament

- Pacienţi adulţi diagnosticaţi cu uveite non-infecţioase, intermediare, posterioare sau care nu au avut un răspuns adecvat la corticosteroizi.
- Pacienţi adulţi cu uveite non-infecţioase care necesită scăderea progresivă a dozelor de corticosteroizi.
- Pacienţi adulţi cu uveite non-infecţioase pentru care nu este potrivit tratamentul cu corticosteroizi.

2. Criterii de excludere

- Pacienţi adulţi cu infecţii actuale active, netratate (ex.hepatită B şi C)
- Pacienţi adulţi cu tuberculoză netratată

III. Tratament

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice

1. *Tuberculoza*

Înaintea inițierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu uveita de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologie 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 (TCT) $\geq$ 5 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 înaintea inițierii 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-infecţioasă

Doza uzuală pentru adulții cu uveită non-infecţioasă 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 pacienţii cu uveită non-infecţioasă, 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 experienţa 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 obţine beneficii clinice.

Reacţii adverse posibile
Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacţiilor adverse sunt uşoare sau moderate. Totuşi, unele pot fi grave şi pot necesita tratament. Reacţiile adverse pot apărea până la cel puţin 4 luni după ultima injecţie de adalimumab. Lista reacţiilor adverse se poate consulta în RCP-ul produsului.

Contraindicaţii
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
- Tuberculoză activă (vezi pct IV Tratament-Screening) sau alte infecţii severe cum sunt stări septice şi infecţii oportuniste.
- Insuficienţă cardiacă moderată până la severă (clasa III/IV NYHA)
- Simptome ale unei infecţii, de exemplu febra, plăgi, senzaţie de oboseală, probleme dentare.(până la vindecare)
- Hepatita tip B netratata (tratamentul cu adalimumab poate reactiva infecţia cu VHB la pacientii purtatori ai acestui virus-vezi pct IV Tratament- Screening)
- Afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente fără avizul oncologic.

Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Sarcina
Pe perioada tratamentului, pacientelor li se vor recomanda utilizarea măsurilor de contracepţie corespunzătoare prevenirii sarcinii şi 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 anunţarea 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 influenţa în mică măsură capacitatea de a conduce vehicule, biciclete sau de a folosi utilaje. După administrare poate să apară senzaţia de vertij şi tulburări de vedere.

Intervenţii chirurgicale sau dentare
În cazul necesităţii unor intervenţii 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 şi/sau a parametrilor radiologici de boala demielinizantă a sistemului nervos central, inclusiv a sclerozei multiple şi nevritei optice şi de boala demielinizantă periferică, inclusiv a sindromului Guillain-Barré.
Dacă pacientul a fost diagnosticat cu o boală demielinizantă (o boală care afectează învelişul protector al nervilor, cum este scleroza multiplă), medicul prescriptor va decide dacă va iniţia sau continua tratamentul cuadalimumab. Apariţia unor simptome cum sunt modificari ale vederii, slăbiciune la nivelul braţelor sau picioarelor sau amorţeli sau furnicături în orice parte a corpului trebuie semnalate medicului curant.
Există o asociere cunoscută între uveita intermediară şi bolile demielinizante ale sistemului nervos central. La pacienţii cu uveită intermediară non-infecţioasă, înainte de începerea tratamentului şi, 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 apariţie.

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

Insuficienţa cardiacă
Dacă pacientul este diagnosticat cu insuficienţă cardiacă uşoară şi este tratat cu adalimumab, evoluţia insuficienţei cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul curant cardiolog. Este importantă comunicarea medicului prescriptor dacă pacientul suferă de o afecţiune cardiacă gravă.Trebuie anunţat medicul prescriptor în cazul apariţiei de simptome noi sau agravante de insuficienţă cardiacă (de exemplu dispnee, edem al membrelor inferioare)

Vârsta peste 65 de ani
Pacienţii care au mai mult de 65 ani şi utilizează adalimumab sunt mai susceptibili la infecţii. Este important raportarea la medicul prescriptor a simptomelor de infecţie cum sunt: febra, răni, oboseală sau probleme dentare.

Călătorie/infecţie recidivantă
Trebuie raportat medicului prescriptor dacă pacientul tratat cu adalimumab locuieşte sau călătoreşte în zonele endemice pentru infecţiile cu ciuperci, cum sunt histoplasmoza, coccidioidoza sau blastomicoza.
Trebuie declarate medicului prescriptor antecedente de infecţii recidivante sau alte afecţiuni care cresc riscul de infecţii în cazul pacienţilor trataţi cu adalimumab.

Cancer
Există foarte rare cazuri de anumite forme de cancer la adulţii trataţi cu adalimumab.Utilizarea **ADALIMUMABUM** poate să crească riscul apariţiei limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de cancer.
In plus, au fost observate cazuri de cancere cutanate de tip ne-melanom la pacienţii care utilizeaza adalimumab.

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

IV. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice
Monitorizarea tratamentului se face prin examenul acuităţii vizuale, examenul biomicroscopic al polului anterior şi posterior al globului ocular, urmărind prezenţa, regresia sau absenţa 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 situaţii:
- Remisia uveitei sau uveită inactivă
  Remisia uveitei se defineşte 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-steroizii şi Adalimumab, nu există semne inflamatorii uveale.
- Când nu există răspuns la tratament (persistenţa fenomenelor inflamatorii uveale).
- Recidiva inflamaţiei este definită ca o inflamaţie activă după o inactivitate de cel puţin 3 luni, fără a include edemul macular cistoid
- Apariţia efectelor adverse subiective (ex, cefalee, dureri musculare, prurit) sau complicaţiilor (infecţioase), malignitate (cancer mamar, renal, melanom), boli demielinizante, leucemie.
- Necomplianţa sau retragerea consimțământului pacientului față de tratament.

V. Prescriptori
Medici din specialitatea oftalmologie.”