”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 425, cod (N07XX15): DCI INOTERSENUM

I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)

Inotersenum este indicat pentru tratamentul polineuropatiei în stadiul 1 sau 2 la pacienții adulți cu amiloidoză ereditară cu transtiretină (hATTR).

II. Criterii de includere în tratament

Inițierea tratamentului cu Inotersenum se va face după stabilirea cu certitudine a diagnosticului în centre cu expertiză în managementul amiloidozei hATTR (neurologie sau/și hematologie), prin examen clinic și de laborator.

III. Criterii de excludere

Hipersensibilitate la substanța activă.
Număr de trombocite < 100 x 10^9/l înainte de tratament.
Raport proteine-creatinină în urină (UPCR) ≥ 113 mg/mmol (1 g/g) înainte de tratament.
Rata estimată a filtrării glomerulare (eGFR) < 45 ml/min/1,73 m².
Insuficiență hepatică severă.
Siguranța și eficacitatea Inotersenum la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

IV. Tratament

Doze:
Doza recomandată este de 284 mg de Inotersenum (1 seringă), administrată prin injecție subcutanată. Dozele trebuie să fie administrate o dată pe săptămână. Pentru a asigura uniformitatea schemei terapeutice, pacienților trebuie să li se spună că injecția trebuie să le fie administrată în aceeași zi, la interval de o săptămână.

Mod de administrare:
Numai pentru administrare subcutanată. Fiecare seringă preumplută este prevăzută pentru o singură utilizare.
Prima injecție administrată de pacient sau de persoana care are grijă de pacient trebuie să fie efectuată sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății cu calificare adecvată. Pacienții și/sau persoanele care au grijă de pacienți trebuie să fie instruiți pentru administrarea subcutanată a Inotersenum.
Locurile de injectare includ abdomenul, partea superioară a coapsei sau exteriorul părții superioare a brațului. Este important ca locurile de injectare să fie utilizate prin rotație. Dacă medicamentul este injectat în partea superioară a brațului, injecția trebuie să fie administrată de altă persoană. Trebuie să fie evitată injectarea în zona taliei și în alte locuri în care poate exista presiune sau frecare din cauza hainelor. Inotersenum nu trebuie să fie injectat în regiuni cu piele afectată de boli sau leziuni. Trebuie să fie evitate zonele cu tatuaje și cicatrici.

Seringa preumplută trebuie să fie lăsată să ajungă la temperatura camerei înainte de injectare. Seringa preumplută trebuie să fie scoasă din frigider cu cel puțin 30 de minute înainte de utilizare. Sunt interzise alte metode de încălzire.

Ajustarea dozei în cazul scăderii numărului de trombocite

Inotersenum este asociat cu scăderea numărului de trombocite, care poate determina trombocitopenie.
Pentru monitorizarea si ajustarea dozelor în funcție de valorile de laborator, a se vedea tabelul 1

Tabelul 1

Numărul de trombocite (x 10^9/l)	**Frecvența monitorizării**	**Doza**
> 100	O dată la 2 săptămâni	Trebuie să continue schema de administrare săptămânală a dozei.
între ≥ 75 și < 100*	O dată pe săptămână	Frecvența administrării trebuie să fie redusă la 284 mg o dată la 2 săptămâni
< 75*	De două ori pe săptămână, până când se constată valori de peste 75 la 3 determinări consecutive, apoi monitorizare săptămânală.	Administrarea dozelor trebuie întreruptă până când se constată valori > 100 la 3 determinări consecutive. La reinițierea tratamentului, frecvența administrării trebuie să fie redusă la 284 mg o dată la 2 săptămâni.
< 50#^	De două ori pe săptămână, până când se constată valori de peste 75 la 3 determinări consecutive, apoi monitorizare săptămânală. Trebuie luate în considerare monitorizări mai frecvente dacă sunt prezenți factori de risc suplimentari pentru hemoragie.	Administrarea dozelor trebuie întreruptă până când se constată valori > 100 la 3 determinări consecutive. La reinițierea tratamentului, frecvența administrării trebuie să fie redusă la 284 mg o dată la 2 săptămâni. Trebuie luată în considerare administrarea de corticosteroizi dacă sunt prezenți factori de risc suplimentari pentru hemoragie.
< 25^	Zilnic, până când se constată valori de peste 25 la 2 determinări consecutive. Apoi monitorizare de două ori pe săptămână, până când se constată valori de peste 75 la 3 determinări consecutive. Ulterior monitorizare o dată pe săptămână, până la stabilizare.	Tratamentul trebuie să fie întrerupt. Se recomandă administrarea de corticosteroizi.

** Dacă testul ulterior confirmă rezultatul testului inițial, frecvența monitorizării și doza trebuie să fie ajustate conform recomandărilor din tabel.*

 # Factorii de risc suplimentari pentru hemoragie includ vârsta > 60 de ani, administrarea de medicamente anticoagulante sau antiagregante plachetare, și/sau episoade hemoragice majore în antecedente.

^ Se recomandă ferm ca, în afară de cazul în care corticosteroizii sunt contraindicați, pacientului să i se administreze terapie cu glucocorticoizi pentru a contracara scăderea numărului de trombocite. În cazul

pacienților care întrerup terapia cu Inotersenum din cauza unui număr de trombocite mai mic de 25 x 10^9/l, terapia nu trebuie să fie reluată.

Doze omise

Dacă o doză de Inotersenum este omisă, doza următoare trebuie să fie administrată cât mai curând posibil, cu excepția cazului în care următoarea doză programată ar trebui să fie administrată în următoarele două zile, caz în care doza ratată trebuie omisă cu totul, iar doza următoare să fie administrată conform planificării.

Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Este necesară precauție în cazul pacienților care iau antitrombotice, antiagregante plachetare și medicamente care pot scădea numărul de trombocite, de exemplu acid acetilsalicilic, clopidogrel, warfarină, heparină, heparine cu greutate moleculară mică, inhibitori ai factorului Xa cum sunt rivaroxabanul și apixabanul și inhibitori ai trombinei, cum este dabigatran.
Este necesară precauție în cazul utilizării concomitente cu medicamente nefrotoxice și cu alte medicamente care pot afecta funcția renală, de exemplu sulfonamide, antagoniști ai aldosteronului, anilide, alcaloizi naturali din opiu și alte opiacee. Nu a fost efectuată o evaluare sistematică a administrării concomitente de Inotersenum cu medicamente cu potențial nefrotoxic.

Criterii de întrerupere temporare/definitive ale tratamentului

Daca se constată valori ale numărului de trombocite < 25 x 10^9/l tratamentul cu Inotersenum trebuie întrerupt.

Dacă valoarea eGFR scade până la > 30 %, în absența unei explicații alternative, trebuie să fie luată în considerare întreruperea temporară tratamentului cu Inotersenum pe perioada în care este investigată cauza.

Dacă UPCR este ≥ 2 g/g (226 mg/mmol), iar valoarea este confirmată la determinări repetate, administrarea Inotersenum trebuie să fie întreruptă temporar pe perioada în care se efectuează alte evaluări pentru glomerulonefrita acută.

Administrarea Inotersenum trebuie să fie oprită definitiv dacă se confirmă glomerulonefrita acută. Dacă glomerulonefrita este exclusă, administrarea poate fi reluată, dacă este indicată clinic și după ce se constată ameliorarea funcției renale**.**

Dacă se suspectează că un pacient a dezvoltat leziuni hepatice induse de Inotersenum, tratamentul cu Inotersenum trebuie oprit definitiv.

Trebuie să fie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Inotersenum la pacienții care dezvoltă rejet de transplant hepatic în timpul tratamentului

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Numărul de trombocite, rata estimată a filtrării glomerulare (eGFR), raportul proteine-creatinină în urină (UPCR) și valorile enzimelor hepatice și ale vitaminei A trebuie să fie

măsurate și o eventuală sarcină trebuie exclusă înainte de instituirea tratamentului cu Inotersenum.

- Numărul de trombocite trebuie să fie monitorizat o dată la 2 săptămâni pe toată durata ciclului de tratament cu Inotersenum și timp de 8 săptămâni după întreruperea tratamentului. Recomandările privind ajustarea frecvenței monitorizării și a dozei de Inotersenum sunt prezentate în **tabelul 1**
- UPCR și eGFR trebuie să fie monitorizate o dată la 3 luni sau mai frecvent, conform indicației clinice, în funcție de antecedentele de boală renală cronică și/sau amiloidoză renală. UPCR și eGFR trebuie să fie monitorizate timp de 8 săptămâni după întreruperea tratamentului. Pacienții cu un raport UPCR mai mare sau egal cu dublul limitei superioare a valorilor normale sau eGFR < 60 ml/min, confirmate la determinări repetate și în absența unei explicații alternative, trebuie să fie monitorizați o dată la 4 săptămâni.
- Funcția hepatică trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu Inotersenum. Valorile enzimelor hepatice trebuie să fie măsurate o dată la 4 săptămâni după instituirea tratamentului cu Inotersenum, și ulterior o dată pe an sau mai frecvent, conform indicației clinice.
- La pacienții tratați cu Inotersenum au fost raportate cazuri de rejet al transplantului hepatic. Pacienții cu transplant hepatic anterior trebuie să fie monitorizați pentru decelarea semnelor și simptomelor de rejet de transplant în timpul tratamentului cu Inotersenum. La acești pacienți, testele funcției hepatice trebuie să fie efectuate lunar.
- Pe baza mecanismului de acțiune, se anticipează că Inotersenum va reduce valorile plasmatice ale vitaminei A (retinol) până sub limita valorilor normale.
  Valorile plasmatice ale vitaminei A (retinol) mai mici decât limita inferioară a valorilor normale trebuie să fie corectate, iar orice simptom sau semn ocular de carență de vitamina A trebuie să fie rezolvat înainte de instituirea tratamentului cu Inotersenum.
  Pacienții cărora li se administrează Inotersenum trebuie să ia suplimente orale cu o doză de vitamină A de aproximativ 3 000 UI pe zi, pentru a reduce riscul potențial de toxicitate oculară cauzată de carența de vitamina A.
- În primele 60 de zile de sarcină, atât valorile prea crescute, cât și valorile prea scăzute ale vitaminei A pot fi asociate cu un risc crescut de malformații fetale. Prin urmare, sarcina trebuie să fie exclusă înainte de inițierea tratamentului, iar femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace. Dacă femeia intenționează să rămână gravidă, administrarea de Inotersenum și suplimente de vitamina A trebuie să fie întreruptă, iar valorile vitaminei A trebuie să fie monitorizate și să fi revenit la valorile normale înainte de tentativa de concepție.
  În cazul unei sarcini neplanificate, tratamentul cu Inotersenum trebuie să fie întrerupt.

VI. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Cel putin la 6 luni, pacientul se va prezenta la controlul periodic pentru monitorizare clinica (si, dupa caz si de laborator).

VII. Prescriptori

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic neurolog, nefrolog sau hematolog, cu experiență în abordarea terapeutică a amiloidozei, in Centrul de expertiza in Bolile rare.

Tratamentul poate fi continuat si de către un medic primar/specialist neurolog, nefrolog, genetica medicala, interne sau hematolog dintr-o unitate sanitară aflată în relație contractuală cu o casă de asigurări de sănătate, de preferat din zona teritorială în care locuieşte bolnavul.”