”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 iniția 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

<u>Administrare</u>:
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)	**<u>Nu necesită ajustarea dozei!</u>**	***<u>Pentru pacienții între 1 și <2 ani</u>*** ***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 ***<u>Pentru pacientii intre 2-5 ani si</u> <14 kg*** Lumacaftor 200mg/ivacaftor 250 mg ***<u>Pentru pacientii intre 2-5 ani ≥ 14 kg</u>*** lumacaftor 300mg/ivacaftor 376 mg ***<u>Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani</u>*** 400 mg lumacaftor + 500 mg ivacaftor ***<u>Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste</u>*** 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:”