

15. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 291 cod (L01XE31): DCI NINTEDANIBUM (OFEV) se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 291 cod (L01XE31): DCI NINTEDANIBUM (OFEV)

I. Indicații terapeutice:

A. Pneumopatii interstițiale difuze – fenotip fibrozant progresiv (PID-FFP)

B. Pneumopatia interstițială difuză asociată sclerodermiei – (PID-SSc)

A. Pneumopatii interstițiale difuze – fenotip fibrozant progresiv (PID-FFP) la adulți (cu excepția Fibrozei pulmonare idiopatice – Protocol terapeutic L014AE - C2-P6.20).

a. Diagnostic:

Pneumopatia interstițială difuză – fenotipul fibrozant progresiv reprezintă un grup divers de pneumopatii interstițiale difuze (PID) care au caracteristici similare din punct de vedere genetic, fiziopatologic și clinic și care sunt caracterizate de o evoluție fibrozantă, progresivă.

Acest fenotip poate fi observat în numeroase subtipuri de PID:

- Pneumonita de hipersensibilitate – forma cronică, fibrozantă;
- Pneumopatie interstițială difuză – formă nespecifică idiopatică (iNSIP), fibrozantă;
- Pneumopatie interstițială neclasificabilă, fibrozantă;
- Pneumopatie interstițială difuză cu fenomene autoimune, fibrozantă;
- Sarcoidoza cu afectare interstițială pulmonară fibrozantă, progresivă;
- Colagenozele cu afectare interstițială difuză progresivă (de exemplu: poliartrita reumatoidă, boala mixtă de țesut conjunctiv, scleroza sistemică, polimiozită/dermatomiozită, sindrom Sjogren, sindrom antisintetazic, lupusul eritematos sistemic, etc.)
- Fibroza pulmonară familială și/sau genetică;
- Fibroelastoza pleuro-pulmonară;
- Pneumopatiile interstițiale difuze fibrozante progresive induse de medicamente;
- Pneumopatiile interstițiale difuze fibrozante progresive induse de expunerea profesională (silicoză, azbestoză, etc.);
- Alte tipuri de PID fibrozante.

Diagnosticul de PID-FFP este susținut de următoarele:

- **Simptome:** de obicei pacienții acuză tuse seacă progresivă, dispnee progresivă de efort, toleranță scăzută la efort;
- **Semne clinice:** auscultația pulmonară poate pune în evidență raluri crepitante fine sau „in velcro”, anomalii articulare sau cutanate (în colagenoze), uneori hipocratism digital;
- **Serologie:** prezența autoanticorpilor circulanți poate susține un diagnostic de colagenoză;
- **Radiologie:** tomografia computerizată cu rezoluție înaltă (high resolution computed tomography, HRCT) poate evidenția leziuni de tip interstițial ce modifică arhitectura normală a plămânului:
 - opacități de tip reticular, bronșiectazii/bronșiolectazii de tracțiune cu sau fără leziuni de „figure de miere” sau
 - opacități de tip „geam mat”/condensare alveolară cu opacități de tip reticular și bronșiectazii/bronșiolectazii de tracțiune suparaadăugate.
- **Probele funcționale respiratorii:** scăderea CVF cu raport VEMS/CVF normal sau crescut peste valoarea inferioară limită a normalului (lower limit normal, LLN), scăderea CPT, scăderea VR, scăderea factorului de transfer al CO (DLco). De obicei acestea se întâlnesc în disfuncțiile ventilatorii de tip restrictiv;

- **Proceduri suplimentare:** lavajul bronhiolo-alveolar (LBA), ecografia endobronșică cu puncție-biopsie transbronșică ganglionară, biopsia pulmonară transbronșică, criobiopsia transbronșică sau biopsia pulmonară chirurgicală, testul de mers 6 minute, testul de efort cardio-pulmonar pot fi utilizate la nevoie în stabilirea unui diagnostic de certitudine.

Discuția multidisciplinară reprezintă standardul de aur în diagnosticul PID-FFP. La aceasta participă medici specialiști pneumologi, reumatologi, radiologi și anatomo-patologi (după caz).

b. Progresivitatea fibrozei poate fi evidențiată pe unul din următoarele:

- pe HRCT – progresia leziunilor de tip fibrotic în ultimele 3-24 luni însoțită de agravarea simptomelor respiratorii (de exemplu aprecierea gradului de dispnee pe scala mMRC - modified Medical Research Council) sau scăderea CVF $\geq 5\%$ din valoarea prezisă; **SAU**
- scăderea CVF cu $\geq 10\%$ din valoarea prezisă în ultimele 3-24 de luni; **SAU**
- scăderea CVF $\geq 5\%$ din valoarea prezisă și agravarea simptomelor în ultimele 3-24 luni; **SAU**
- scăderea factorului de transfer cu $\geq 15\%$ în ultimele 3-24 de luni; **SAU**
- testul de mers 6 minute cu scăderea distanței parcurse cu >50 metri în ultimele 3-24 luni **SAU** desaturarea semnificativă (cel puțin 4%).

Evaluarea progresivității PID-FFP va fi stabilită de medicul specialist pneumolog. În cazul colagenozelor sau pneumopatiei interstițiale difuze cu fenomene autoimune progresivitatea PID-FFP va fi stabilită împreună cu medicul reumatolog.

B. Pneumopatie interstițială difuză asociată sclerodermiei (PID-SSc)

Diagnostic. La pacienții cu sclerodermie diagnosticați de medicul reumatolog având în vedere criteriile de clasificare EULAR/ACR (2013), este necesar screening-ul afectării pulmonare interstițiale prin monitorizarea simptomelor, examen HRCT toracic și explorări funcționale complexe (spirometrie și măsurarea DLCO). Examenul HRCT poate identifica modificări interstițiale pulmonare semnificative și la pacienți fără simptome respiratorii și cu parametri funcționali în limite normale. De aceea, screening-ul afectării pulmonare interstițiale include evaluarea clinică, explorarea funcțională respiratorie complexă și examenul HRCT toracic.

Diagnosticul de PID-SSc se bazează pe următoarele elemente:

- Modificări HRCT pulmonare interstițiale difuze constând în diverse elemente:
 - o opacități de tip reticular, bronșiectazii/bronșiolectazii de tracțiune cu sau fără leziuni de „fagure de miere” **sau**
 - o opacități de tip „geam mat”/condensare alveolară cu opacități de tip reticular și bronșiectazii/bronșiolectazii de tracțiune suparaadăugate
- Simptome respiratorii: pot fi prezente dispnee de efort, tuse seacă. Pacienții pot prezenta modificări HRCT de PID-SSc și în absența simptomelor respiratorii; de asemenea tusea în sclerodermie poate avea și cauze diferite (ex. boala de reflux)
- Auscultație pulmonară: se pot ausculta raluri crepitante fine bazal bilateral la sfârșitul inspirului, deși auscultația poate fi normală
- Probele funcționale ventilatorii: se poate observa sindrom restrictiv cu reducerea capacității vitale forțate (CVF) și a capacității pulmonare totale (CPT) față de limita inferioară a normalului, și alterarea difuziunii alveolo-capilare cu reducerea DLCO față de limita inferioară a normalului. Pacienții pot prezenta modificări HRCT și simptome respiratorii chiar cu menținerea unei spirometrii normale. De asemenea, alterarea DLCO poate fi cauzată și de modificările vasculare pulmonare din sclerodermie.
- Elemente suplimentare: testul de mers 6 minute poate arăta o scădere a toleranței la efort și poate cuantifica scăderea saturației în oxigen (SaO₂) și apariția dispneei la efort și permite monitorizarea pacientului.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

A. Pneumopatii interstițiale difuze – fenotip fibrozant progresiv (PID-FFP)

1. Criterii de includere în tratamentul cu nintedanib (criteriul d. se aplică după caz):

- a. Adult (>18 ani);
- b. Diagnostic de pneumopatie interstițială difuză – fenotip fibrozant progresiv;
- c. Obiectivarea progresivității fibrozei;
- d. Răspunsul insuficient la tratamentul de primă linie (dacă acesta există sau este aplicabil), de exemplu:
 - tratamentul cortizonic (singur sau în asociere cu imunosupresoare) în sarcoidoză;
 - evitarea expunerii la agentul etiologic și tratament cortizonic în pneumonita de hipersensibilitate;
 - tratamentul cortizonic/imunosupresor în colagenozele cu afectare interstițială pulmonară.

2. Criterii de excludere:

- a. Intoleranță la nintedanibum sau excipienți, arahide sau soia
- b. Sarcină în evoluție sau alăptare; persoanele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepție eficient.
- c. Insuficiența hepatică moderată sau severă (Clasa Child-Pugh B, C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N)
- d. Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau boală renală terminală care necesită dializă
- e. Utilizare concomitentă cu ketoconazol, eritromicină, ciclosporină

B. Pneumopatia interstițială difuză asociată sclerodermiei – (PID-SSc)

Pacienții cu sclerodermie la care examenul HRCT evidențiază modificări de tip interstițial pot beneficia de tratament dedicat afectării pulmonare (cu nintedanibum asociat sau nu cu alte mijloace terapeutice – micofenolat mofetil, ciclofosfamida, tocilizumab) în următoarele situații (tratament de primă linie):

- a. Pacienți cu PID-SSc sever de la data identificării afectării pulmonare (una din):
 - Pacienți cu extensie moderată sau severă a leziunilor pe HRCT
 - Pacienți care prezentau simptome respiratorii sau alterare a parametrilor funcționali ventilatori cu minim 6 luni anterior datei examenului HRCT care evidențiază anomalii interstițiale pulmonare
- b. Pacienți cu PID-SSc ușor dar cu risc de progresie
 - Pacienți cu modificări imagistice limitate, dar care asociază unul sau mai mulți dintre următorii factori de risc:
 - Vârsta peste 60 de ani
 - Sex masculin
 - Formă cutanată difuză recentă
 - Ac anti SCL70 pozitivi
 - Sindrom biologic inflamator asociat

Pentru pacienții cu leziuni limitate pe HRCT și care nu au factori de risc de progresie, este necesară monitorizarea evoluției clinice respiratorii, funcționale și imagistice la 6-12 luni, pentru a surprinde progresia fibrozei pulmonare (vezi Progresivitatea fibrozei la PID-FFP), caz în care au indicație de tratament cu nintedanib.

Decizia de inițiere a tratamentului și alegerea tratamentului de primă linie pentru PID-SSc (nintedanib, micofenolat mofetil, ciclofosfamidă, tocilizumab etc) se va face prin colaborare între medicul reumatolog și pneumolog. Nintedanib poate fi asociat cu un medicament imunosupresor.

1. Criterii de includere în tratamentul cu nintedanib:

- a. Adult (>18 ani);
- b. Diagnostic de PID asociat sclerodermiei;
- c. Una din:
 - PID-SSc sever de la data identificării
 - PID-SSc ușor cu risc de progresie Pacienți cu PID-SSc cu semne de progresivitate a fibrozei

2. Criterii de excludere:

- a. Intoleranță la nintedanibum sau excipienți, arahide sau soia
- b. Sarcină în evoluție sau alăptare; persoanele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepție eficient.
- c. Insuficiența hepatică moderată sau severă (Clasa Child-Pugh B, C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N)
- d. Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau boală renală terminală care necesită dializă
- e. Utilizare concomitentă cu ketoconazol, eritromicină, ciclosporină

III. Tratamentul cu nintedanibum:

Doze: Doza uzuală este de 1 cp a 150 mg de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore, fără necesitatea titrării dozei la inițierea tratamentului. Capsulele trebuie administrate cu alimente, înghițite întregi, cu apă și nu trebuie mestecate sau zdrobite.

Doza zilnică de 100 mg de două ori pe zi este recomandată a fi utilizată numai la pacienții care nu tolerează doza zilnică de 150 mg de două ori pe zi. Dacă este omisă o doză, administrarea trebuie reluată cu următoarea doză recomandată, conform programului de administrare, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară. Doza zilnică maximă recomandată de 300 mg nu trebuie depășită.

Durata tratamentului: Nintedanibum se administrează pe o perioadă nedefinită. Tratamentul va fi oprit în caz de efecte secundare semnificative care nu răspund la scăderea dozei precum sau în cazul în care medicul curant consideră că tratamentul nu este eficient.

Efecte secundare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra potențialelor efecte secundare și de a obține confirmarea în scris a acestei informări.

IV. Contraindicații:

- Hipersensibilitate la nintedanibum, excipienți, arahide sau soia;
- Insuficiența hepatică moderată și severă (Clasa Child-Pugh B sau C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N);
- Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min);
- Afecțiuni congenitale cu risc hemoragic;
- Sindroame de hipocoagulabilitate congenitale;
- Accident vascular cerebral recent;
- Ischemie miocardică acută (dacă pacientul se află în perioada de tratament cu nintedanibum se întrerupe administrarea);
- Perforația gastrică sau intestinală (nu se permite reluarea tratamentului).

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

- Monitorizarea cardiologică atentă a pacienților cu interval QT lung;
- Se oprește tratamentul cu nintedanibum înaintea oricărei intervenții chirurgicale și se poate relua după minim 4 săptămâni postoperator, dacă pacientul este considerat vindecat;
- Au fost raportate cazuri de hemoragie în perioada ulterioară punerii pe piață (inclusiv la pacienți cu sau fără tratament cu anticoagulante sau cu alte medicamente care ar putea cauza hemoragie). Prin urmare, acestor pacienți trebuie să li se administreze tratament cu nintedanibum numai dacă beneficiul prevăzut depășește riscul potențial.

Tratamentul cu nintedanibum poate fi asociat cu corticosteroizi, imunosupresoare sau alte tipuri de medicamente adaptate fiecărui pacient în parte.

VI. Monitorizarea tratamentului.

Este obligația medicului curant. Ea constă în:

- Evaluare clinică și biologică (transaminaze, bilirubină, fosfataza alcalină) cel puțin o dată pe lună în primele 6 luni apoi minim o dată la trei luni;
- Evaluare funcțională respiratorie la 3-6 luni (minim spirometrie și DLco);
- Evaluare imagistică - cel puțin o dată la 2 ani prin examen HRCT.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Oprirea tratamentului cu nintedanibum:

- Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul contrar indicației medicale.
- Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței la tratament care nu răspunde la scăderea dozei sau în cazul unui efect considerat insuficient.
- Refuzul pacientului de a efectua investigațiile necesare monitorizării PID-FFP (vezi paragraful monitorizare).

VIII. Prescriptori

Tratamentul va fi inițiat, continuat și monitorizat de medicii în specialitatea pneumologie și reumatologie.

Modalități de prescriere:

Medicul curant va întocmi un dosar ce va consta în:

1. Istoricul clinic al pacientului (ce va prezenta detalii asupra criteriilor de includere / excludere);
2. Raportul HRCT însoțit de imagini pe CD sau stick de memorie;
3. Raportul anatomo-patologic (dacă este cazul);
4. Explorare funcțională respiratorie (minim spirometrie și DLco);
5. Alte investigații care să certifice îndeplinirea criteriilor de includere/excludere;
6. Declarație de consimțământ informat a pacientului privind tratamentul recomandat (Anexa nr.1)*;
7. Fișa pacientului cu PID-FFP (Anexa nr. 2).

*Consimțământul informat este obligatoriu la inițierea tratamentului, precum și pe parcursul acestuia, dacă pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat, care face parte integrantă din dosarul pacientului.

Anexa nr. 1**CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT AL PACIENTULUI CU PNEUMOPATIE INTERSTIȚIALĂ DIFUZĂ – FENOTIP FIBROZANT PROGRESIV SAU CU PNEUMOPATIE INTERSTIȚIALĂ DIFUZĂ ASOCIATĂ SCLERODERMIEI**

Subsemnatul/Subsemnata..... CNP.....
 Domiciliat/ă în localitatea, Str....., nr
, bl....., sc, et, ap, sector/județ, telefon
, având diagnosticul de
 declar că sunt de acord să urmez tratamentul cu Nintedanibum.

Ați fost diagnosticat/diagnosticată de către medicul dumneavoastră curant cu **pneumopatie interstițială difuză – fenotip fibrozant progresiv (PID-FFP)**. Aceasta este o boală cronică, caracterizată prin îngroșarea/cicatrizarea țesutului pulmonar. Această îngroșare cuprinde pereții alveolelor, ceea ce îngreunează intrarea oxigenului în sânge. Oxigenul insuficient și plămânul modificat duc la respirație grea (la început mai ales la efort) și tuse seacă.

Această boală are nevoie de multe teste pentru a obține un diagnostic corect și necesită urmărire permanentă. Cele mai importante investigații sunt: computerul tomograf cu înaltă rezoluție, explorarea funcțională respiratorie complexă (inclusiv cu factor de transfer prin membrana alveolo-capilară), gazometria, testul de mers 6 minute, bronhoscopia cu lavaj bronhiolo-alveolar și chiar biopsia pulmonară (aceste investigații variază de la caz la caz).

Fiecare pacient diagnosticat cu această boală are o evoluție unică a bolii: cu perioade de stabilitate, alții cu agravare rapidă a bolii sau cu agravare lentă în timp. Sunt lucruri pe care le poți face pentru a menține starea de bine: oprirea fumatului, vaccinarea antigripală, antipneumococică și antiSARS-CoV2, menținerea unei greutate adecvate, urmărirea saturației sângelui la domiciliu cu ajutorul unui dispozitiv numit pulsoximetru (se fixează pe deget și măsoară saturația oxigenului care ar trebui să fie peste 90%). Dacă această saturație scade la valori la care medicul dumneavoastră consideră necesar, se poate suplimenta nivelul de oxigen prin oxigenoterapie cronică la domiciliu. Boala dumneavoastră poate evolua sever și poate necesita, la un moment dat, transplant pulmonar.

Medicamentul despre care discutăm în acest consimțământ a fost dovedit eficient în această boală, el putând stopa declinul bolii și prelungi viața.

Pentru a putea lua acest medicament trebuie să cunoașteți riscurile și beneficiile pentru a putea lua o decizie în cunoștință de cauză. Acest proces este cunoscut sub denumirea de “consimțământ exprimat în cunoștință de cauză”. Citiți cu atenție informațiile și discutați-le cu oricine doriți. Aceasta persoană poate fi o rudă sau un prieten apropiat. Dacă aveți întrebări, adresați-vă medicului pneumolog sau asistentei medicale specializate. Odată ce veți fi informat despre riscurile și beneficiile acestui tratament și despre analizele și controalele necesare pentru a putea beneficia în continuare de el, veți fi rugat să semnați acest formular de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză pentru a vă putea include în program. Decizia dumneavoastră de a lua acest tratament este voluntară. Acest lucru înseamnă că puteți urma acest tratament dacă doriți sau puteți să refuzați dacă nu doriți. Acordul sau refuzul de a urma acest tratament prin program nu vă va afecta îngrijirea medicală. De asemenea, puteți opri tratamentul și activitățile legate de el în orice moment, fără justificare. Dacă alegeți să nu urmați acest tratament puteți discuta cu medicul dumneavoastră despre îngrijirea medicală obișnuită sau despre alte tratamente pentru **PID-FFP**.

Dacă, în orice moment în timpul tratamentului, manifestați orice simptome neobișnuite, vă rugăm să vă adresați medicului pneumolog sau asistentei specializate.

Este posibil ca pe parcursul tratamentului să aflăm lucruri noi pe care trebuie să le cunoașteți. De asemenea, putem afla eventualele motive pentru care ați putea opri tratamentul. În acest caz, veți fi informat cu privire la orice date noi. Puteți decide, apoi, dacă doriți să luați în continuare tratamentul. Medicul pneumolog poate decide oprirea tratamentului din orice motiv justificat. Iată câteva exemple de motive pentru care ar trebui să întrerupeți tratamentul:

- Tratamentul nu este eficient
- Continuarea administrării tratamentului ar fi nocivă pentru dumneavoastră
- Nu respectați instrucțiunile
- Rămâneți însărcinată
- Programul este anulat

Dacă hotărâți să opriți tratamentul și controalele necesare, trebuie să comunicați acest lucru medicului pneumolog.

Tratamentul prescris prin acest program se numește Nintedanib. Denumirea comercială a medicamentului este Ofev. Este o capsulă gelatinoasă, moale, de culoarea piersicii cea de 100 mg și de culoare maro cea de 150 mg. Fiecare capsulă poate conține 100 mg și respectiv 150 mg de nintedanib. Tratamentul acesta trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști pneumologi sau reumatologi. Trebuie să luați acest tratament conform instrucțiunilor și nu trebuie folosit la nimic altceva.

Doza zilnică este de 150 mg de două ori pe zi. Dacă această doză nu este tolerată, se recomandă 100 mg de două ori pe zi. Nintedanibul se administrează pe o perioadă nedefinită. În caz de reacții adverse, dozele pot fi ajustate sau oprite temporar până la dispariția reacției. Dacă tratamentul cu 100 mg de două ori pe zi nu poate fi tolerat, atunci tratamentul se oprește. Capsulele trebuie luate cu alimente, înghițite întregi, cu apă și nu trebuie mestecate sau zdrobite.

Se contraindică acest medicament dacă aveți hipersensibilitate la nintedanib, arahide sau soia.

Reacții adverse posibile:

- **Reacții gastro-intestinale:** greață, vărsături, diaree. Este importantă administrarea medicației împreună cu alimentația. Personalul medical trebuie anunțat pentru scăderea dozelor sau oprirea momentană a medicației și reintroducerea ei după dispariția simptomelor.
- **Afectarea funcției ficatului:** în cazul creșterii valorilor enzimelor de citoliză hepatică (TGO, TGP), fosfataza alcalină, gama glutamiltransferaza cu sau fără creșterea valorii bilirubinei, trebuie anunțat medicul curant și acesta va lua decizia ajustării/opririi tratamentului conform recomandărilor. Dacă aveți insuficiență hepatică doza poate fi redusă sau nu poate fi luat deloc acest medicament, în funcție de decizia medicului. Datorită acestei posibile reacții adverse sunt necesare analize ale funcției hepatice înainte de începerea tratamentului și ulterior periodic.
- **Hemoragia:** administrarea acestui medicament se poate asocia cu un risc crescut de hemoragie. Trebuie să anunțați medicul înainte de începerea tratamentului dacă luați medicamente anticoagulante (pentru “subțierea sângelui”).
- **Evenimente tromboembolice arteriale:** Se impune prudență la administrarea medicamentului dacă aveți risc cardiovascular crescut. Se poate chiar întrerupe tratamentul dacă apar semne și simptome de ischemie miocardică acută: durere sau presiune la nivelul pieptului, durere la nivelul gâtului, maxilarului, umărului, brațului, bătăi rapide ale inimii, respirație dificilă, greață, vărsături.
- **Tromboembolie venoasă:** din cauza mecanismului de acțiune al medicamentului ar putea fi un risc crescut. Anunțați medicul dacă aveți durere, umflare, înroșire, senzație de căldură la nivelul unui membru.

- **Perforații gastro-intestinale:** din cauza mecanismului de acțiune al medicamentului ar putea fi un risc crescut de perforație gastro-intestinală. Anunțați medicul dacă ați avut o intervenție chirurgicală recentă în zona abdominală, medicamentul trebuie administrat la peste o lună. De asemenea trebuia anunțat medicul în caz de durere severă la nivelul abdomenului, febră, vărsături, rigiditate abdominală.
- **Hipertensiune arterială:** deoarece acest medicament poate crește tensiunea arterială, se recomandă măsurarea tensiunii arteriale periodic. De asemenea se impune prudență dacă aveți intervalul QTc prelungit.
- **Complicații ale vindecării plăgilor:** din cauza mecanismului de acțiune al medicamentului, vindecarea plăgilor poate fi afectată.
- **Reacții alergice:** anunțați medicul dacă aveți alergii cunoscute la soia sau arahide.

Alte atenționări:

- Poate provoca afectare fetală la om. Dacă sunteți femeie la vârsta fertilă, trebuie să evitați să rămâneți însărcinată pe perioada tratamentului prin măsuri contraceptive adecvate (inclusiv metode contraceptive de barieră, deoarece nu a fost investigat efectul nintedanibului asupra eficacității contraceptivelor orale);
- Are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, de aceea se recomandă prudență;
- Ar putea produce trombocitopenie;
- Poate interacționa cu alte medicamente: ketoconazol, eritromicină, ciclosporină, rifampicină, carbamazepină, fenitoină, sunătoare etc. Trebuie anunțat medicul în cazul administrării altor medicamente.

Monitorizarea tratamentului se va efectua:

- Examen clinic și analize de sânge periodic conform indicațiilor;
- Probe funcționale respiratorii la interval de 3-6 luni;
- Computer tomograf de înaltă rezoluție cel puțin o dată la 2 ani.

Am fost informat asupra importanței și consecințelor administrării acestei terapii.

Am fost informat că există o probabilitate ca tratamentul să nu fie eficace.

Declar că sunt de acord cu instituirea acestui tratament și cu toate examenele clinice și de laborator necesare unei conduite terapeutice eficace.

Declar că sunt de acord să urmez instrucțiunile medicului, să răspund la întrebări și să semnez în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

Mă oblig să anunț medicul curant în cazul în care trebuie să iau alte medicamente decât cele prescrise de acesta (ex ketoconazol, eritromicină, ciclosporină, rifampicină, carbamazepină, fenitoină, sunătoare etc).

Declar că sunt de acord cu întreruperea tratamentului în cazul apariției reacțiilor adverse care nu pot fi gestionate prin reducerea dozelor sau lipsei de răspuns terapeutic.

Medicul specialist care a recomandat tratamentul:

.....

Unitatea sanitara unde se desfășoară monitorizarea tratamentului

.....

Va rugam sa răspundeți la întrebările de mai jos încercuind răspunsul potrivit:

1. Ați discutat cu medicul curant despre tratamentul pe care îl veți urma?

DA / NU

2. Ați înțeles care sunt beneficiile și riscurile acestui tratament?

DA / NU

3. Sunteți de acord sa urmați acest tratament?

DA / NU

4. Ați înțeles ca reacțiile adverse ale acestui tratament (cum ar fi greața, vărsăturile, diareea, oboseala, anorexia, durerile abdominale, fenomenele trombocite) pot avea consecințe asupra sănătății dumneavoastră și pot impune oprirea tratamentului?

DA / NU

În cazul în care aveți reacții adverse puteți suna la medicul curant Dr.

Tel..... sau la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor
Medicale din România

Adresa: Str. Aviator Sănătescu 48, Sector 1, București, Cod 011478, Tel: 021-317.11.00; 021-317.11.01; 021-317.11.02; 021-317.11.04; 021-316.10.79; 0757.117.259. Fax: 021-316.34.97 Email: adr@anm.ro

Nume și prenume pacient

Data

Semnătură pacient

Nume și prenume medic

Data

Semnătură medic

Anexa nr. 2

Fișa Pacientului cu Pneumopatie Interstițială Difuză – Fenotip Fibrozant Progresiv

Nume Pacient		Varsta:		ani
CNP				
Adresa			<input type="checkbox"/> Urban	<input type="checkbox"/> Rural
Telefon				
Medic curant				

DIAGNOSTIC:	
Data diagnostic:	___/___/___
Deces? <input type="checkbox"/> Nu <input type="checkbox"/> Da	Data deces: ___/___/___

Date clinice:	G = ___ Kg	T = ___ cm	IMC = ___
Debutul simptomelor (luni anterior): ___			

Dispnee de efort	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da	mMRC =	Hipocratism	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da
Tuse	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da		Raluri in velcro	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da
Febra	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da		Miopatie	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da
Dureri toracice	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da		Poliartralgii	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da
Wheezing	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da		Deformari articulare	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da
Fatigabilitate	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da		Sdr. Raynaud	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da
Anxietate	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da		Eritem nodos	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da
Modificari ORL	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da		Modificari cutanate	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da
Tulburari de vedere	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da			

Antecedente familiale? <input type="checkbox"/> Nu <input type="checkbox"/> Da:	_____

Istoric fumat / noxe respiratorii / medicatieIstoric fumat Niciodata Fumator activ Ex-fumator _____ pachete-an

data start

___/___/___

data stop

___/___/___

Noxe respiratorii Nu Da: _____ Durata: _____**Medicamente folosite pe termen lung:****Medicatie cu potential toxic pulmonar?** *amiodarona, busulfan, ciclofosfamida, metotrexat, IEC, aspirina, sarurile de aur, penicilamina, nitrofurantoin, sulfasalazina, statine, droguri...**(<http://www.pneumotox.com>)* Nu Da**Pneumoalergeni**

Profesia _____ HOBBY: _____

Locuinta (in care au aparut simptomele): mucegai, inundatii, sera de flori, baie cu cada, perdea de dus, aer conditionat, nebulizator, pisica, peme/pilote cu puf

Pasari: sunteti crescator _____, aveti contact ocazional _____, ati observat simptome in contact cu pasarile sau curand dupa? _____ (porumbel, canari, papagali, gaini, rate, curcani etc)

PROFESIUNE: textile _____, fan _____, fabricarea branzei _____, crescator pasari _____, crescator animale _____, pielarie/tabacarie _____, ciupercarie _____, sticlaria _____, gradinarit cu insecticide/pesticide _____, curatenie _____, prelucrarea lemnului _____, biblioteca sau arhiva _____

 Machine operator's lung, *culegator de ciuperci*, *enzyme/detergent*, *lucrator in malt*, *vinificatie (mucegai de struguri)*, *soareci de laborator*, *scoici*. Ocazional: *balneoterapie*, *sauna*, *compost***Serologie pneumonite (Alergeni IgG-Specifice)**

Rezultate:

Plamanul crescatorilor de pasari: Proteine serice, pene si dejectii de:

 perusi, porumbel, pagalPlamanul fermierului: *Micropolyspora faeni*, *Thermoactinomyces vulgaris*, *Aspergillus fumigatus*, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Fungi amestec*, *Cladosporium herbarum*, *Stachybotrys atra*, *Candida albicans*, *Alternaria alternata*

Alti alergeni: _____

Laborator		
VSH:	<input type="text"/>	PCR: <input type="text"/> HLG: <input type="text"/>
Creatinina:	<input type="text"/>	Alte: <input type="text"/>
Markeri Imunologici	efectuat	Rezultate
ACS	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Receptor solubil IL2 (Sarcoidoza)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Ac anti MB glomerulara (Goodpasture)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
CIC (activitate boli autoimmune)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Anti GMCSF (Proteinoza alveolara)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Ac c-ANCA (Wegener)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Ac p-ANCA (Churg-Strauss, PAM)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Factor reumatoid (AR)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Ac-anti CCP (AR)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
ANA depistaj (IF)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Profil ANA (Imunoblot)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> U1nRNP/Sm: (boala mixta)		<input type="checkbox"/> Jo-1: (dermatomiozita/polimiozita)
<input type="checkbox"/> Sm: (LES)		<input type="checkbox"/> Centromer: (CREST)
<input type="checkbox"/> SS-A (Ro): (Sjogren, LES)		<input type="checkbox"/> PCNA: (LES)
<input type="checkbox"/> Ro 52		<input type="checkbox"/> ds DNA: (LES)
<input type="checkbox"/> SS-B (La): (Sjogren, LES)		<input type="checkbox"/> nucleozomi: (LES)
<input type="checkbox"/> Scl-70: (Sclerodermie)		<input type="checkbox"/> histone: (LES indus medicamentos)
<input type="checkbox"/> PM/ScI: (Sclerodermie- Polimiozita/Dermatomiozita)		<input type="checkbox"/> proteina P-ribozomala: (LES)
		<input type="checkbox"/> AMA-M2
Profil Miozita (polimiozita/dermatomiozita/ sindrom antisintetaza)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>

Explorari functionale

SaO₂, Spirometrie

Data efectuării	SaO ₂	CVF	VEMS	VEMS/CVF
___/___/___	___%	___ L ___%	___ L ___%	___%
___/___/___	___%	___ L ___%	___ L ___%	___%
___/___/___	___%	___ L ___%	___ L ___%	___%
___/___/___	___%	___ L ___%	___ L ___%	___%
___/___/___	___%	___ L ___%	___ L ___%	___%
___/___/___	___%	___ L ___%	___ L ___%	___%
___/___/___	___%	___ L ___%	___ L ___%	___%
___/___/___	___%	___ L ___%	___ L ___%	___%
___/___/___	___%	___ L ___%	___ L ___%	___%
___/___/___	___%	___ L ___%	___ L ___%	___%

DLCO

Data efectuării	DLCO	CPT	VR
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%

Pletismografie

Data efectuării	CPT	VR	CRF
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%

6MWT

Data efectuării	DISTANTA	SaO ₂ initial → final	Dispnee BORG initial → final	Fatigabilitate BORG initial → final
___/___/___	___ m ___%	___% → ___%	___ → ___	___ → ___
___/___/___	___ m ___%	___% → ___%	___ → ___	___ → ___
___/___/___	___ m ___%	___% → ___%	___ → ___	___ → ___
___/___/___	___ m ___%	___% → ___%	___ → ___	___ → ___
___/___/___	___ m ___%	___% → ___%	___ → ___	___ → ___
___/___/___	___ m ___%	___% → ___%	___ → ___	___ → ___

Radiografie Torace		Data efectuării: ____ / ____ / ____
<input type="checkbox"/> Opacitati reticulare bilateral	<input type="checkbox"/> Macronoduli	<input type="checkbox"/> Pleurezie
<input type="checkbox"/> Procese de condensare	<input type="checkbox"/> Micronoduli	<input type="checkbox"/> Pneumotorax
<input type="checkbox"/> Geam mat	<input type="checkbox"/> Adenopatii hilare	
Distributie/Localizare:		
Observatii:		

CT Torace		Data efectuării: ____ / ____ / ____
HRCT? <input type="checkbox"/> da (sectiuni sub 2 mm) <input type="checkbox"/> nu		
Pattern HRCT	<input type="checkbox"/> UIP	da / nu - anomalii de tip reticular da / nu - fagure de miere ± bronșiectazii de tractiune da / nu - distributie predominant subpleurala si bazala da / nu - absenta caracteristicilor non UIP
	<input type="checkbox"/> UIP posibil	da / nu - anomalii de tip reticular da / nu - distributie predominant subpleurala si bazala da / nu - absenta caracteristicilor non UIP
	<input type="checkbox"/> Non-UIP	da / nu - distributie predominant in zonele pulmonare mijlocii sau superioare) da / nu - distributie predominant peribronhovasculara da / nu - anomalii ground-glass extensive (> anomalii reticulare) da / nu - micronoduli diseminati (predominant in lobii superiori) da / nu - chiste individuale (multiple, la distanta de zonele de fagure de miere) da / nu - aspect difuz mozaicat / air trapping (bilateral, > de 3 lobi) da / nu - procese de condensare (segmente sau lobi)
	<input type="checkbox"/> NSIP(<input type="checkbox"/> coelular / <input type="checkbox"/> fibrotic) <input type="checkbox"/> DIP <input type="checkbox"/> RB <input type="checkbox"/> OP <input type="checkbox"/> DAD <input type="checkbox"/> LIP <input type="checkbox"/> Boala multichistica <input type="checkbox"/> Crazy Paving <input type="checkbox"/> Mozaic <input type="checkbox"/> Adenopatii mediastinale	
<input type="checkbox"/> Alt pattern	Descriere:	

Lavaj bronhiolo-alveolar Data efectuarii: ____ / ____ / ____

Volum instilat ____ Volum recuperat ____

Nr. Celule ____ x 10⁶, Macrofage ____ %, Limfocite ____ %, Eozinofile ____ %, Neutrofile ____ %, Siderofage ____ %, CD4/CD8 ____ CD1 ____

Alte: _____

Scor GOLDE: 0 1 2 3 4

Concluzii:

Biopsie

neefectuata: refuzul pacientului boala foarte severa comorbiditati
 boala usoara/stabila (nu justifica biopsia) nu este necesara (diagnostic evident)
 alt motiv: _____

efectuata: Data efectuarii: ____ / ____ / ____

TRANSBRONSICA: PULMONARA ADENOPATIE EBUS
 CRIOBIOPSIE
 MEDIASTINOSCOPIE
 BIOPSIE PULMONARA CHIRURGICALA

HISTOLOGIE:

Evaluare HTP

Data: ___ / ___ / _____	PSAP = _____ mmHg	<input type="checkbox"/> Ecocardiografic / <input type="checkbox"/> Cateterism
Data: ___ / ___ / _____	PSAP = _____ mmHg	<input type="checkbox"/> Ecocardiografic / <input type="checkbox"/> Cateterism
Data: ___ / ___ / _____	PSAP = _____ mmHg	<input type="checkbox"/> Ecocardiografic / <input type="checkbox"/> Cateterism
Data: ___ / ___ / _____	PSAP = _____ mmHg	<input type="checkbox"/> Ecocardiografic / <input type="checkbox"/> Cateterism

Comorbiditati / Complicatii / Exacerbari

Diagnostic	data diagnostic	tratament / management
	___ / ___ / _____	
	___ / ___ / _____	
	___ / ___ / _____	
	___ / ___ / _____	
	___ / ___ / _____	
	___ / ___ / _____	
	___ / ___ / _____	
	___ / ___ / _____	
	___ / ___ / _____	
	___ / ___ / _____	
	___ / ___ / _____	
	___ / ___ / _____	
	___ / ___ / _____	

EVALUARE MULTIDISCIPLINARA

Data evaluare: ___/___/_____

DIAGNOSTICUL stabilit prin CONSENS:

Gradul de confidenta:

Diagnostice diferite:

Comportamentul clinic al bolii: Reversibila, autolimitanta Reversibila cu risc de progresie Stabila cu afectare reziduala Progresiva, ireversibila cu potential pentru stabilizare Progresiva, ireversibila sub tratament

Recomandari:

Investigatii suplimentare:

Monitorizare:

Tratament:

Tratament PID

OLD

 Nu / Da

data start

___/___/_____

durata (h/zi)

Reabilitare

 Nu / Da

data start

___/___/_____

data stop

___/___/_____

___/___/_____

___/___/_____

___/___/_____

___/___/_____

___/___/_____

___/___/_____

Propunere transplant?

 Nu DaIncluderea pacientului pe lista de așteptare: Evidențe imagistice sau histopatologice de UIP și unul dintre următoarele criterii: DLco < 39% din prezis ↓ CVF > 10 % în ultimele 6 luni Desaturare sub 88 % la 6MWT HRCT honeycombing > 50% din parenchimul pulmonar

Medicatie recomandata (doza, reactii adverse)

Evolutie

<p>___/___/___</p> <p>Programare control ___/___/___</p>	<input type="checkbox"/> Ameliorare <input type="checkbox"/> Stationar <input type="checkbox"/> Agravare
<p>___/___/___</p> <p>Programare control ___/___/___</p>	<input type="checkbox"/> Ameliorare <input type="checkbox"/> Stationar <input type="checkbox"/> Agravare
<p>___/___/___</p> <p>Programare control ___/___/___</p>	<input type="checkbox"/> Ameliorare <input type="checkbox"/> Stationar <input type="checkbox"/> Agravare
<p>___/___/___</p>	<input type="checkbox"/> Ameliorare <input type="checkbox"/> Stationar

<p style="text-align: right;">Programare control ___/___/_____</p>	<input type="checkbox"/> Agravare
<p>___/___/_____</p> <p style="text-align: right;">Programare control ___/___/_____</p>	<input type="checkbox"/> Ameliorare <input type="checkbox"/> Stationar <input type="checkbox"/> Agravare
<p>___/___/_____</p> <p style="text-align: right;">Programare control ___/___/_____</p>	<input type="checkbox"/> Ameliorare <input type="checkbox"/> Stationar <input type="checkbox"/> Agravare
<p>___/___/_____</p> <p style="text-align: right;">Programare control ___/___/_____</p>	<input type="checkbox"/> Ameliorare <input type="checkbox"/> Stationar <input type="checkbox"/> Agravare
<p>___/___/_____</p> <p style="text-align: right;">Programare control ___/___/_____</p>	<input type="checkbox"/> Ameliorare <input type="checkbox"/> Stationar <input type="checkbox"/> Agravare
<p>___/___/_____</p> <p style="text-align: right;">Programare control ___/___/_____</p>	<input type="checkbox"/> Ameliorare <input type="checkbox"/> Stationar <input type="checkbox"/> Agravare