

ORDIN

privind modificarea și completarea anexei nr. 1 la Ordinul ministrului sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008

1. La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.17 cod (A022E): DCI SITAGLIPTINUM, punctul I Criterii de includere în tratamentul specific, se modifică și va avea următorul cuprins:

↳ Criterii de includere în tratamentul specific

Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 (DPP4)

Sunt indicați în tratamentul diabetului zaharat de tip 2:

- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu metformin, când dieta și exercițiul fizic plus metforminul doza maxim tolerată nu realizează un control glicemic adecvat

- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu o sulfoniluree, când dieta și exercițiul fizic plus sulfonilureea în monoterapie la doza maxim tolerată nu realizează un control glicemic adecvat și când metforminul nu poate fi utilizat datorită contraindicațiilor sau intoleranțelor.

- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu o sulfoniluree și metformin, când dieta și exercițiul fizic plus terapia duală cu aceste medicamente nu realizează un control glicemic adecvat.

- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, în asociere cu agonii PPAR când dieta și exercițiul fizic plus agonii PPAR în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat.

- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 sub formă de terapie adăugată tratamentului cu insulină (cu sau fără metformin), când dieta și exercițiul fizic plus doza stabilă de insulină nu realizează un control glicemic adecvat.+

ANEXA Nr. 2

2. La Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.23 cod (A028E) : DCI EXENATIDUM punctul I Criterii de includere în tratamentul specific, se modifică și va avea următorul cuprins:

↳ Criterii de includere în tratamentul specific:

A Exenatida este indicată în tratamentul diabetului zaharat tip 2, în asociere cu metformin și/sau cu derivații de sulfoniluree, la pacienții care nu au realizat control glicemic adecvat.

1. În terapia dublă în asociere cu:

- metformina, la pacienții cu glicemia insuficient controlată, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în doza maxim tolerată (valoarea HbA1c > 7%)

- un derivat de sulfoniluree la pacien ii care prezint intoleran a la metformin sau pentru care metformina este contraindicat , glicemia fiind insuficient controlat de i m surile de respectare a stilului de via i administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doza maxim tolerat au fost aplicate de cel pu in 3 luni. (valoarea HbA1c > 7%).

2. în terapia tripl

- la pacien i cu DZ tip 2 la care, dup cel pu in 3 luni de respectare a indica iilor de modificare a stilului de via i de administrare a metforminului în asociere cu deriva i de sulfoniluree, în doze maxime tolerate, valoarea HbA1c > 7%.

B. Exenatida este indicat în tratamentul diabetului zaharat tip 2 ca tratament adjuvant la insulin bazal , cu sau f r metformin i/ sau pioglitazon la adul ii la care nu s-a ob inut un control glicemic adecvat cu aceste medicamente.+

ANEXA Nr. 3

1. **La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.27 cod (AE01E); PROTOCOL DE PRESCRIERE IN DIABETUL ZAHARAT, punctul I Criterii de includere în tratamentul specific de la Protocol terapeutic pentru SITAGLIPTINA (inhibitor dipeptidil-peptidazei 4), se modifică și va avea următorul cuprins**

“I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 (DPP4)

Sunt indica i în tratamentul diabetului zaharat de tip 2:

- la pacien ii cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbun t irea controlului glicemic, în asociere cu metformin, când dieta i exerci iul fizic plus metforminul doza maxim tolerat nu realizeaz un control glicemic adecvat

- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu o sulfoniluree, când dieta și exercițiul fizic plus sulfonilureea în monoterapie la doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat și când metforminul nu poate fi utilizat datorită contraindicațiilor sau intoleranței.

- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu o sulfoniluree și metformin, când dieta și exercițiul fizic plus terapia duală cu aceste medicamente nu realizează un control glicemic adecvat.

- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, în asociere cu agonii PPAR când dieta și exercițiul fizic plus agonii PPAR în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat.

- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 sub formă de terapie adăugată tratamentului cu insulină (cu sau fără metformin), când dieta și exercițiul fizic plus doza stabilă de insulină nu realizează un control glicemic adecvat.+

**2. La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.27 cod (AE01E);
PROTOCOL DE PRESCRIERE ÎN DIABETUL ZAHARAT, punctul I Criterii de
inclușiere în tratamentul specific de la Protocol terapeutic pentru
Exenatida), se modifică și va avea următorul cuprins**

% Criterii de inclușiere în tratamentul specific:

A Exenatida este indicat în tratamentul diabetului zaharat tip 2, în asociere cu metformin și/sau cu derivați de sulfoniluree, la pacienții care nu au realizat control glicemic adecvat.

1. în terapia dublă în asociere cu:

- metformina, la pacienții cu glicemia insuficient controlată, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în doza maximă tolerată (valoarea HbA1c > 7%)

- un derivat de sulfoniluree la pacienții care prezintă intoleranță la metformin sau pentru care metformina este contraindicată, glicemia fiind insuficient controlată deși măsurile de respectare a stilului de viață și administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doza maximă tolerată au fost aplicate de cel puțin 3 luni. (valoarea HbA1c > 7%).

2. în terapia triplă

- la pacienții cu DZ tip 2 la care, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în asociere cu derivați de sulfoniluree, în doze maxime tolerate, valoarea HbA1c > 7%.

B. Exenatida este indicat în tratamentul diabetului zaharat tip 2 ca tratament adjuvant la insulină bazală, cu sau fără metformin și/sau pioglitazon la adulții la care nu s-a obținut un control glicemic adecvat cu aceste medicamente.+

**3. La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.27 cod (AE01E);
PROTOCOL DE PRESCRIERE ÎN DIABETUL ZAHARAT, după protocolul
terapeutic pentru SITAGLIPTINA (inhibitor dipeptidil-peptidazei 4), se
introduce patru noi protocoale, protocolul DCI: Saxagliptinum, protocolul
DCI: Dapaglifozinum, protocolul DCI: COMBINAȚII (SITAGLIPTINUM +
METFORMINUM) și protocolul DCI: COMBINAȚII (SAXAGLIPTINUM +
METFORMIN) (concentrația 2,5mg/1000mg) cu următorul cuprins:**

“DCI: SAXAGLIPTINUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Saxagliptina este indicat la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticată cu T2DM în vederea ameliorării controlului glicemic

1. În terapia orală dublă în asociere cu:

metformin, atunci când monoterapia cu metformin, împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control glicemic optim.

o sulfoniluree, atunci când monoterapia cu sulfoniluree, împreună cu măsurile de optimizare a stilului de viață nu asigură un control adecvat al glicemiei la pacienții la care administrarea de metformin este considerată inadecvată.

2. În terapie combinată, în asociere cu insulină, când acest tratament împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control adecvat al glicemiei

II. Doze și mod de administrare

Doza recomandată de Saxagliptina este de 5 mg administrată o dată pe zi. Comprimatele de Saxagliptina nu trebuie divizate. În cazul administrării Saxagliptina în asociere cu o sulfoniluree, poate fi necesară reducerea dozelor de sulfonilureice, în scopul reducerii riscului de hipoglicemie.

III. Monitorizarea tratamentului

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență atestată în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici;
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametri de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametri funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții, antecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP4.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale. Saxagliptina nu trebuie utilizată la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Pancreatită. După punerea pe piață a saxagliptinului s-au raportat spontan cazuri de reacții adverse de tipul pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală persistentă, severă.

Insuficiență renală. Este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă. Saxagliptinul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu

insuficien renal sever i nu este recomandat utilizarea la pacien ii cu boala renal în stadiul terminal.

Insuficiență hepatică. Saxagliptinul trebuie utilizat cu pruden la pacien ii cu insuficien hepatic moderat i nu este recomandat la pacien ii cu insuficien hepatic sever .

VI. Retratament. decizia de întrerupere temporar sau definitiv a tratamentului cu saxagliptin va fi luat în func ie de indica ii i contraindica ii de c tre medicul specialist sau medicul cu competen /atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori. Ini ierea se face de c tre medicii diabetologi sau de c tre medicii cu competen /atestat în diabet în baza aprob rii casei de asigurari de sanatate iar continuarea se poate face i de c tre medicii desemnati (medicina interna, medicina de familie) în dozele i pe durata recomandat în scrisoarea medical i aprobarea casei de asigur ri de s n tate.

DCI: DAPAGLIFOZINUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific

Dapaglifozin este indicat la pacien ii adul i cu vârsta de 18 ani i peste, cu T2DM pentru ameliorarea controlului glicemic

tratament adjuvant asociat (dubla terapie)

- în asociere cu metformin, sulfoniluree, insulina, atunci când acestea, împreun cu m surile ce vizeaz optimizarea stilului de via , nu asigur un control glicemic corespunz tor

II. Doze și mod de administrare

Doza recomandat de dapaglifozin este de 10 mg administrat o dat pe zi, ca tratament adjuvant asociat terapiei hipoglicemiante mentionate anterior. Atunci când dapaglifozin este utilizat în asociere cu insulin sau un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poate lua în considerare utilizarea unei doze mai mici de insulin sau de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul hipoglicemiei

III. Monitorizarea tratamentului

- de catre medicul specialist diabetolog sau medicul cu competen /atestat în diabet, în func ie de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici i paraclinici.
- clinic: toleran individual , semne/simptome de reac ie alergic
- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazal i postprandial în functie de fiecare caz în parte), HbA1c la ini ierea tratamentului i ulterior periodic, parametrii func iei renale înainte de ini ierea tratamentului i periodic ulterior.

IV. Contraindicații

Dapagliflozin este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale. Dapagliflozin nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

Insuficiență renală. Eficacitatea dapagliflozin este dependentă de funcția renală, iar eficacitatea este redusă la pacienții care au insuficiență renală moderată și probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă. Din grupul subiecților cu insuficiență renală moderată o proporție mai mare de subiecți tratați cu dapagliflozin a avut reacții adverse legate de creșterea concentrației plasmatică a creatininei, fosforului, hormonului paratiroidian și hipotensiune arterială, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo. Utilizarea Dapagliflozin nu este recomandată la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă. Se recomandă monitorizarea funcției renale înainte de inițierea tratamentului cu dapagliflozin și apoi cel puțin o dată pe an înainte de inițierea tratamentului concomitent cu medicamente care pot reduce funcția renală și apoi periodic, în cazul unei funcții renale apropiată de stadiul moderat al insuficienței renale, de cel puțin 2-4 ori pe an. Dacă funcția renală scade sub ClCr<60 ml/min sau RFGe<60 ml/min/1,73 m², tratamentul cu dapagliflozin trebuie întrerupt.

Insuficiența hepatică. Experiența obținută din studiile clinice efectuate la pacienții cu insuficiență hepatică este limitată.

VI. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptin va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați (medicina internă, medicina de familie) în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate.

DCI: COMBINAȚII(SITAGLIPTINUM + METFORMINUM)

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Combinația (sitagliptina+metformin) este indicată la pacienții adulți, diagnosticați cu T2DM, ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic, în vederea ameliorării controlului glicemic:

- la pacienții controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care au fost deja tratați cu asocierea dintre sitagliptin și metformin.
- La pacienții controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin și o sulfoniluree -terapie triplă
- La pacienții controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin și un agonist PPAR γ (tiazolidindion) -terapie triplă

- La pacienții la care doza stabilă de insulină și metformin în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat. terapie triplă

II. Doze și mod de administrare

Doza tratamentului antihiperglicemic cu Combinația (sitagliptina+metformin) trebuie individualizată în funcție de regimul actual al pacientului, eficacitate și tolerabilitate, fără a se depăși doza zilnică maximă recomandată de 100 mg sitagliptin.

III. Monitorizarea tratamentului:

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență /atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici;
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

Combinația (sitagliptina+metformin) este contraindicată la pacienții cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții, cetoacidoză diabetică, precomă diabetică, insuficiență renală moderată și severă, condiții acute cu potențial de alterare a funcției renale, boală acută sau cronică, care ar putea determina hipoxie tisulară, insuficiență hepatică, intoxicație alcoolică acută, alcoolism, alergie.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale. Combinația (sitagliptina+metformin) nu trebuie utilizată la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Pancreatită. După punerea pe piață au fost raportate spontan reacții adverse de pancreatită acută. Pacienții trebuie informați despre simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă.

Insuficiență renală. Metforminul și sitagliptinul sunt cunoscute a fi excretate prin rinichi în mod substanțial. Acidoza lactică asociată cu metformin se intensifică cu gradul de afectare al funcției renale, de aceea, concentrațiile serice de creatinină trebuie determinate cu regularitate: cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală, cel puțin de două până la patru ori pe an la pacienții cu valori ale creatininei serice la sau peste limita superioară a valorilor normale și la pacienții vârstnici.

VI. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptin va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență /atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență /atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați (medicina internă, medicina de familie) în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate.

DCI: COMBINAȚII (SAXAGLIPTINUM + METFORMIN) (concentrația 2,5mg/1000mg)

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Combinația (saxagliptina+metformin) este indicată la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticată cu T2DM în vederea ameliorării controlului glicemic la cei inadecvat controlați cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care sunt deja tratați cu combinația de saxagliptin și metformin sub formă de comprimate separate.

II. Doze și mod de administrare

Doza din combinația (saxagliptina+metformin) trebuie să asigure doza de saxagliptin 2,5 mg de două ori pe zi (o doză zilnică totală de 5 mg).

III. Monitorizarea tratamentului

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, antecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP4, cetoacidoză diabetică, pre-comă diabetică, insuficiență renală moderată și severă (clearance al creatininei < 60 ml/min), condiții medicale acute cu potențial de afectare a funcției renale (deshidratare, infecție severă, șoc), suferină acută sau cronică ce poate determina hipoxie tisulară, insuficiență hepatică, intoxicație acută cu alcool etilic, alcoolism, alptare.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale. Combinația (saxagliptina+metformin) nu trebuie utilizată la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Pancreatită. După punerea pe piață a saxagliptinului s-au raportat spontan cazuri de reacții adverse de tipul pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală persistentă, severă.

Insuficiență renală. Deoarece metforminul este excretat renal, concentrațiile serice de creatinină trebuie determinate în mod regulat: cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală și de cel puțin două până la patru ori pe an la pacienții cu concentrații plasmatiche ale creatininei la sau peste limita superioară a normalului și la pacienții vârstnici. Este recomandat ajustarea dozei la pacienții cu

insuficien renal moderat sau sever . Saxagliptinul trebuie utilizat cu precau ie la pacien ii cu insuficien renal sever i nu este recomandat utilizarea la pacien ii cu boala renal în stadiul terminal.

VI. Retratament: decizia de întrerupere temporar sau definitiv a tratamentului cu saxagliptin va fi luat in functie de indica ii i contraindica ii de c tre medicul specialist sau medicul cu competen /atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori: Ini ierea se face de c tre medicii diabetologi sau de c tre medicii cu competen /atestat în diabet in baza aprob rii casei de asigurari de sanatate iar continuarea se poate face i de c tre medicii desemnati (medicina interna, medicina de familie) în dozele i pe durata recomandat în scrisoarea medical i aprobarea casei de asigur ri de s n tate. +

ANEXA NR 4

La protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 35, cod (B014I), DCI: SULODEXIDUM, punctul II Doze și mod de administrare, se modifică și va avea următorul cuprins:

“II. Doze și mod de administrare

Capsule moi: doza recomandat este de 250-500 ULS (1-2 capsule moi Sulodexide) de 2 ori pe zi.

Capsulele moi se administrează oral, la distan de mese.

Solu ie injectabil : doza recomandat este de 600 ULS (o fiol solu ie injectabil Sulodexide) pe zi, administrat intramuscular sau intravenos.

În general, este indicat s se înceap tratamentul cu solu ia injectabil Sulodexide i, dup 15 - 20 zile de tratament, s se continue cu capsule moi Sulodexide timp de 30 - 40 zile. Ciclul terapeutic complet se va repeta cel pu in de dou ori pe an.

Doza i frecven a administr rii pot fi modificate la indica iile medicului.

Datorit toleran ei deosebite i a procentului foarte redus al efectelor secundare (sub 1%), nu sunt date publicate ce ar recomanda sc derea dozelor, fa de dozele recomandate uzual.

Tratamentul cu Sulodexide este un tratament de lung durat , fiind destinat unor afec iuni cronice i de preven ie a complica iilor diabetului.+

ANEXA NR 5

La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 36, cod (B015D), DCI: EPTACOG ALFA ACTIVATUM, punctul VIII Prescriptori, se modifică și va avea următorul cuprins:

“VIII. PRESCRIPTORI

- **medici hematologi**
- **medici de specialitate cu competență în hematologie**
- **medici de specialitate anestezie și terapie intensivă**
- **medici pediatric”**

ANEXA NR 6

La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 39, cod (BD01D): PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN HEMOFILIE, punctul VIII Prescriptori, se modifică și va avea următorul cuprins:

“VIII. PRESCRIPTORI

- **medici hematologi**
- **medici de specialitate cu competență în hematologie**
- **medici de specialitate anestezie și terapie intensivă**
- **medici pediatric”**

Anexa nr 7

1. La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 83 cod (L004C) DCI: BEVACIZUMABUM, punctul I, Definiția afecțiunii se modifică și va avea următorul cuprins:

“I. Definiția afecțiunii

- cancer colorectal
- cancer mamar+

2. La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 83 cod (L004C) DCI: BEVACIZUMABUM, punctul III, Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.) se modifică și va avea următorul cuprins:

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

1. Cancer colorectal:

- a) pacienți cu sau fara tratament anterior pentru stadiul metastatic;
- b) vârstă > 18 ani
- c) funcție hepatică, renală și cardiovasculară în limite normale

2. Cancer mamar:

- a) Cancer mamar documentat citologic/histopatologic
- b) Stadiu metastatic documentat imagistic
- c) Vârsta > 18 ani+

3. La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 83 cod (L004C) DCI: BEVACIZUMABUM, punctul IV, Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament) se modifică și va avea următorul cuprins:

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

1. Cancer colorectal:

- a) 5 mg/kgc, sau 10 mg/kgc administrat o dată la două săptămâni sau 7,5 mg/kgc administrat o dată la 3 săptămâni, în combinație cu chimioterapia specifică;
- b) se recomandă ca tratamentul să se continue până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă, chiar dacă citostaticele la care s-a asociat au fost oprite (ex.: răsuns complet, reacții adverse specifice citostaticelor)

2. Cancer mamar

- a) Schema terapeutică recomandată: paclitaxel + bevacizumab, tratament de primă linie
- b) Doza de Avastin este de 10 mg/kg, administrat o dată la fiecare 2 săptămâni sau 15 mg/kg, administrat o dată la fiecare 3 săptămâni, sub formă de perfuzie i.v.
- c) Paclitaxel: 175 mg/mp la 3 săptămâni sau 80 mg/mp/săptămână +

ANEXA nr. 8

La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 85, cod (L012C), DCI: BORTEZOMIBUM, punctul 3. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.), se modifică și va avea următorul cuprins:

“3. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

a. indicat ca monoterapie sau în asociere cu doxorubicin lipozomal pegilat sau dexametazon la pacienții adulți cu mielom multiplu progresiv la care s-a administrat anterior cel puțin un tratament în care li s-a efectuat un transplant de celule stem hematopoietice sau nu au indicație pentru un astfel de transplant.

b. indicat în asociere cu melfalan și prednison la pacienții adulți cu mielom multiplu netratat anterior, care nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociat cu transplant de celule stem hematopoietice.

c. indicat în asociere cu dexametazon sau cu dexametazon și talidomid pentru inițierea tratamentului pacienților adulți cu mielom multiplu netratat anterior, care sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociat cu transplant de celule stem hematopoietice.

4. Tratament (doze, condițiile de scdere a dozelor, perioada de tratament) Tratamentul trebuie inițiat și administrat sub supravegherea unui medic calificat și cu experiență în utilizarea agenților chimioterapeutici

a. Mielom multiplu progresiv (pacienți tratați cu cel puțin o terapie anterioară)

a.1 *Monoterapie.* Doza de bortezomib recomandat la început este de 1,3 mg/m² de suprafață corporală de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni (zilele 1, 4, 8 și 11), urmat de o perioadă de pauză de 10 zile (zilele 12 - 21). Această perioadă de 3 săptămâni este considerat un ciclu de tratament. Între doze consecutive de bortezomib trebuie să treacă cel puțin 72 de ore. Se recomandă ca pacienții cu un răspuns complet confirmat să primească 2 cicluri adiționale de bortezomib după confirmare. Este de asemenea recomandat ca pacienții care răspund la tratament dar care nu obțin o remisiune completă să primească un total de 8 cicluri de terapie

a.2 Asocierea terapeutică cu doxorubicina lipozomală pegilată

Doza de bortezomib recomandat este de 1,3 mg/m² suprafață corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în zilele 1, 4, 8 și 11, ca parte a unui ciclu de tratament cu durată de 21 de zile. Această perioadă de 3 săptămâni este considerat un ciclu de tratament. Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.

Doxorubicina lipozomală pegilată se administrează în doză de 30 mg/m² în ziua 4 a ciclului de tratament cu bortezomib, administrat după injectarea acestuia

Pot fi administrate până la 8 cicluri din acest tratament asociat, atâta timp cât pacienții nu au prezentat progresie a bolii și tolerează tratamentul. Pacienții care au obținut un răspuns complet pot continua tratamentul pentru cel puțin 2 cicluri după prima dovadă a răspunsului complet, chiar dacă aceasta înseamnă tratament pentru mai mult de 8 cicluri. De asemenea, pot continua atâta timp cât tratamentul este tolerat și continuă să răspundă la acesta, pacienții au citor valori de paraprotein continuă să scad după 8 cicluri.

a.3 Asocierea terapeutică cu dexametazonă

Doza de bortezomib recomandat este de 1,3 mg/m² suprafață corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în zilele 1, 4, 8 și 11, ca parte a unui ciclu de tratament cu durată de 21 de zile. Această perioadă de 3 săptămâni este considerat un

ciclu de tratament. Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore. Dexametazona se administrează oral în doză de 20 mg în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 și 12 din ciclul de tratament. La pacienții care obțin un răspuns sau boala se stabilizează după 4 cicluri cu acest tratament asociat se poate continua administrarea în aceeași asocieră pentru maxim 4 cicluri suplimentare.

b. Mielom multiplu (pacienți netratați anterior)

b.1 pacienți care nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociat cu transplant de celule stem hematopoietice

O perioadă de 6 săptămâni este considerată a fi un ciclu de tratament. În cadrul Ciclurilor 1-4, bortezomib este administrat de două ori pe săptămână în zilele 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 și 32 în doza recomandată de 1,3 mg/m² suprafață corporală. În cadrul Ciclurilor 5-9, bortezomib este administrat o dată pe săptămână în zilele 1, 8, 22 și 29 în doza recomandată de 1,3 mg/m² suprafață corporală. Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.

Melfalan (9 mg/m² suprafață corporală) și prednison (60 mg/m² suprafață corporală) trebuie administrate oral în zilele 1, 2, 3 și 4 din prima săptămână a fiecărui ciclu de tratament. Se administrează nouă cicluri de tratament asociat.

b.2 pacienți eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociat cu transplant de celule stem hematopoietice (terapie de inducție)

b.2.1 *Asocierea terapeutică cu dexametazonă*

Doza de bortezomib recomandată este de 1,3 mg/m² suprafață corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în zilele 1, 4, 8 și 11, ca parte a unui ciclu de tratament cu durată de 21 de zile. Această perioadă de 3 săptămâni este considerată un ciclu de tratament. Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore. Dexametazona se administrează pe cale orală în doză de 40 mg în zilele 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 și 11 ale ciclului de tratament. Se administrează patru cicluri ale acestei asocieri terapeutice.

b.2.2 *Asocierea terapeutică cu dexametazonă și talidomidă*

Doza de bortezomib recomandată este de 1,3 mg/m² suprafață corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în zilele 1, 4, 8 și 11, ca parte a unui ciclu de tratament cu durată de 28 de zile. Această perioadă de 4 săptămâni este considerată un ciclu de tratament. Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore. Dexametazona se administrează pe cale orală în doză de 40 mg în zilele 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 și 11 ale ciclului de tratament.

Talidomida se administrează pe cale orală în doză de 50 mg zilnic în zilele 1-14 și dacă este tolerată doza este crescută ulterior la 100 mg zilnic în zilele 15-28 și apoi, poate fi crescută la 200 mg zilnic începând cu ciclul 2.

Se administrează patru cicluri ale acestei asocieri terapeutice. Se recomandă administrarea a 2 cicluri suplimentare la pacienții care au cel puțin un răspuns parțial.+

ANEXA nr 9

La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 93, cod (L026C), DCI: TRASTUZUMABUM, punctul II Stadializarea afecțiunii și punctul IV Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament), se modifică și vor avea următorul cuprins:

“II. Stadializarea afecțiunii:

1. stadiile I, II și III (tratament adjuvant)
2. stadiul III A, B, inclusiv inflamator sau tumori cu diametrul peste 2 cm (tratament neoadjuvant)

.....
IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

- scheme terapeutice recomandate:

(A)EC X 4 -> paclitaxel qw X 12 + TRASTUZUMABUM qw X 52

(A)EC X 4 -> TRASTUZUMABUM q3w X 17

Durata tratamentului este de 12 luni sau până la recurența bolii

TRASTUZUMABUM: 4 mg/kg doza de încărcare administrată intravenos apoi 2 mg/kg/spt., sau 8 mg/kg doza de încărcare administrată intravenos apoi 6 mg/kg la 21 de zile sau administrare subcutanată în doză unică 600mg/5ml la 21 de zile

Paclitaxel: 80 mg/mp/sptmână, timp de 12 sptmâni+

Anexa nr 10

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 97, cod (L031C), DCI: ERLOTINIBUM, se modifică și va avea următorul cuprins:

“I. Definiția afecțiunii - Cancer de pancreas:

II. Stadializarea afecțiunii

- stadiul metastatic

III. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- pacienti netratati anterior pentru stadiul metastatic;
- ECOG: 0-1; virsta > 18 ani
- functie hepatica i hematologica în limite normale.

IV. Tratament (doze, conditiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)

- 100 mg/zi (o tableta), în combinatie cu gemcitabina;
- doza de erlotinib se poate reduce în caz de reactii adverse, la 50 mg/zi;
- pina la progresia bolii (4 luni)

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

- functia hepatica i hemologica (lunar);
- investigatii imagistice: eco, CT

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reac ii adverse: rash cutanat, diaree, neutropenie de gradul 3;
- Co-morbiditati: alterarea functiei hepatice sau hematologice;
- Non-responder: lipsa aparitiei rash-ului cutanat în primele 14 zile de tratament;
- Non-compliant: pacientul nu ia tableta zilnic sau refuza deliberat continuarea tratamentului.

VII. Reluare tratament (conditii) - NA

VIII. Prescriptori

ini ierea se face de c tre medicii din specialitatea oncologie medical .

Continuarea tratamentului se face de c tre medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de c tre medicii de familie desemna i

I. Definiția afecțiunii - Cancer pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici:

II. Indicații

1. tratament de prim linie la pacien ii cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici local avansat sau metastazat (NSCLC), cu muta ie activatoare ale EGFR.
2. monoterapie pentru tratamentul de între inere la pacien ii cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu boal stabil dup 4 cicluri de tratament chimioterapic standard de prim linie cu s ruri de platin .
3. tratamentul pacien ilor cu NSCLC local avansat sau metastazat, dup e ecul terapeutic a cel pu in unui regim de chimioterapie anterior.

III. Stadializarea afecțiunii - NSCLC avansat local sau metastazat

IV. Criterii de includere:

- a. NSCLC local avansat/metastatic
- b. Vârsta > 18 ani, status de performan ECOG 0-3.
- c. Toate subtipurile histopatologice de NSCLC.
- d. prezenta muta iilor activatoare ale EGFR, numai pentru pacien ii netrata i anterior sau în timpul primei linii de chimioterapie

V. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

a. Doza zilnic recomandat este de 1 tablet de 150 mg, administrat cu cel pu in o or înainte sau dou ore dup mas . Când este necesar ajustarea dozei, aceasta se reduce cu câte 50 mg.

b. Tratamentul cu Erlotinibum se va continu pân la primele semne de progresie a bolii sau toxicitate inacceptabil .

VI. Monitorizarea tratamentului:

a. Pacien ii vor fi urm ri i imagistic la interval de 3 luni. În caz de progresie tumoral tratamentul va fi întrerupt.

VII. Criterii de excludere din tratament:

- a. Femei îns rcinate.
- b. Insuficien hepatic sau renal sever .
- c. Hipersensibilitate sever la erlotinib sau la oricare dintre excipien ii produsului.

d. Apari ia acut inexplicabil a unor simptome pulmonare noi i/sau progresive ca: dispnee, tuse i febr . Dac este diagnosticat boala pulmonar intersti ial administrarea Erlotinibum nu mai trebuie continuat .

VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.”

Anexa nr 11

La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 99, cod (L033C), DCI: TRASTUZUMABUM, paragraful Tratament, se modifică și va avea următorul cuprins:

“TRATAMENT

- scheme terapeutice recomandate: paclitaxel + trastuzumab; docetaxel + trastuzumab; inhibitor de aromataz + trastuzumab.
- Trastuzumab: 4 mg/kg doza de înc rcare administrata intravenos apoi 2 mg/kg/s pt., pân la progresie sau administrare subcutanata in doza unica 600mg/5ml la 21 de zile
- Paclitaxel: 175 mg/m² sau 80 mg/m²/s pt mân , timp de 18 s pt mâni
- Docetaxel: 100 mg/m² q3 wk X 6.
- se opre te în caz de progresie a bolii sau instalare de efecte secundare severe+

Anexa nr 12

La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 102 cod (L037C) DCI: CETUXIMABUM, paragraful Definiția afecțiunii și paragraful Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.), se modifică și vor avea următorul cuprins:

“**DEFINIȚIA AFECȚIUNII:** cancer colorectal metastatic care prezintă gena RAS de tip slab activ și care exprimă receptorul pentru factorul de creștere epidermic (RFCE)
o o o o o o o o o o o o .

CRITERII INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

Cetuximab este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer colorectal metastatic care prezintă gena RAS de tip slab activ și care exprimă receptorul pentru factorul de creștere epidermic (RFCE):

- ca tratament de primă linie, în asociere cu FOLFOX/FOLFIRI
- în asociere cu irinotecan, în caz de eșec al terapiei cu irinotecan.+

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 112, cod (L047C), DCI: PEMETREXEDUM, se modifică și va avea următorul cuprins:

% Definiția afecțiunii: Mezoteliom pleural malign

PEMETREXED în asociere cu cisplatin este indicat în tratamentul pacienților cu mezoteliom pleural malign nerezecabil la care nu s-a administrat anterior chimioterapie.

II. Stadializarea afecțiunii: mezoteliom pleural malign nerezecabil

III. Criterii de includere:

Mezoteliom Pleural Malign documentat citologic/histopatologic, nerezecabil la care nu s-a administrat anterior chimioterapie
vârsta > 18 ani

IV. Tratament și mod de administrare

Schema terapeutică recomandată: PEMETREXED + cisplatin, tratament de prima linie

Doza recomandată de PEMETREXED este 500 mg/m² (aria suprafeței corporale), administrat ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute în prima zi a fiecărei cure de 21 zile.

Doza recomandată de cisplatin este 75 mg/m², perfuzat în decurs de două ore, după aproximativ 30 minute de la terminarea perfuziei de pemetrexed, în prima zi a fiecărei cure de 21 zile.

Pentru a scădea toxicitatea, pacienților tratați cu pemetrexed trebuie să li se administreze și suplimentare vitaminice. Pacienții trebuie să primească zilnic, pe cale orală, acid folic sau un produs cu multivitamine care să conțină acid folic (350 -1000 micrograme). În cele apte zile anterioare primei doze de pemetrexed trebuie administrate cel puțin cinci doze de acid folic, iar administrarea trebuie să continue pe întregul parcurs al terapiei și timp de 21 zile după ultima doză de pemetrexed. Pacienților trebuie, de asemenea, să li se administreze o doză intramusculară de vitamină B12 (1000 micrograme) în săptămâna anterioară primei doze de pemetrexed și o dată la fiecare trei cicluri după aceasta. Următoarele injecții de vitamină B12 se pot administra în aceeași zi cu pemetrexed.

V. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Alăptarea trebuie întreruptă în cursul terapiei cu pemetrexed.

Vaccinarea concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene.

VI. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de fiecare administrare a chimioterapiei se monitorizează: hemogramă completă, incluzând formula leucocitară (FL) și numărul trombocitelor., se vor efectua teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcției renale și hepatice.

Înainte de începerea fiecărui ciclu al chimioterapiei, pacienții trebuie să îndeplinească următoarele cerințe: numărul absolut de neutrofile (NAN) trebuie să fie ≥ 1500 celule/mm³, iar trombocitele trebuie să fie ≥ 100000 celule/mm³.

Clearance-ul creatininei trebuie să fie ≥ 45 ml/min.

Bilirubina totală trebuie să fie $\leq 1,5$ ori limita superioară a valorii normale.

Fosfataza alcalină (FA), aspartat amino-transferaza (ASAT sau SGOT) și alanin amino-transferaza (ALAT sau SGPT) trebuie să fie ≤ 3 ori limita superioară a valorii normale.

Fosfataza alcalin , ASAT și ALAT \leq 5 ori limita superioară a valorii normale sunt acceptabile dacă există diseminare hepatică .

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice la interval de trei luni, în caz de progresie a bolii se întrerupe tratamentul.

VII. Prescriptori: medici specialiști în Oncologie Medicală

I. Definiția afecțiunii: Cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici.

PEMETREXED în asociere cu cisplatin este indicat ca tratament de primă linie al cancerului pulmonar altul decât cel cu celule mici local avansat sau metastatic având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase.

PEMETREXED este indicat ca monoterapie în tratamentul de linia a doua la pacienții cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastatic, având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase.

PEMETREXED este indicat ca monoterapie în tratamentul de întreținere în cazul cancerului pulmonar local avansat sau metastatic, altul decât cel cu celule mici, având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase la pacienții cu cancer pulmonar avansat imediat după chimioterapia pe bază de platină .

II. Stadiul afecțiunii: NSCLC avansat sau metastatic

III. Criterii de includere:

~ NSCLC documentat citologic/histopatologic ca fiind non-scuamos

~ la care nu s-a administrat anterior chimioterapie

~ vârsta > 18 ani

IV. Tratament și mod de administrare

A. tratament de primă linie

Schema terapeutică recomandată : PEMETREXED + cisplatin

Doza recomandată de PEMETREXED este 500 mg/m^2 (aria suprafeței corporale), administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute în prima zi a fiecărui ciclu de 21 zile.

Doza recomandată de cisplatin este 75 mg/m^2 , perfuzată în decurs de două ore, după aproximativ 30 minute de la terminarea perfuziei de pemetrexed, în prima zi a fiecărui ciclu de 21 zile.

B monoterapie

Doza recomandată de PEMETREXED este 500 mg/m^2 (aria suprafeței corporale), administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute în prima zi a fiecărui ciclu de 21 zile.

Pentru a scădea toxicitatea, pacienții tratați cu pemetrexed atât în prima linie cât și în monoterapie în linia II-a și întreținere trebuie să li se administreze și suplimentare vitaminic . Pacienții trebuie să primească zilnic, pe cale orală , acid folic sau un produs cu multivitamine care să conțină acid folic (350 -1000 micrograme). În cele apte zile anterioare primei doze de pemetrexed trebuie administrate cel puțin cinci doze de acid folic, iar administrarea trebuie să continue pe întregul parcurs al terapiei și timp de 21 zile după ultima doză de pemetrexed. Pacienții trebuie, de asemenea, să li se administreze o doză intramusculară de vitamină B12 (1000 micrograme) în săptămâna anterioară primei doze de pemetrexed și o dată la fiecare trei cicluri după aceasta. Următoarele injecții de vitamină B12 se pot administra în aceeași zi cu pemetrexed.

V. Criterii de excludere din tratament

- ~ Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- ~ Alăptarea
- ~ Vaccinarea concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene.
- ~ pentru orice tip de toxicitate hematologică sau nehematologică de grad 3 sau 4, după 2 săptămâni succesive ale dozelor
- ~ neurotoxicitate de grad 3 sau 4.
- ~ progresie a bolii

VI. Monitorizarea tratamentului:

~ Înaintea fiecărei administrări a chimioterapiei se monitorizează: hemogramă completă, incluzând formula leucocitară (FL) și numărul trombocitelor, se vor efectua teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcției renale și hepatice.

~ Înainte de începerea fiecărui ciclu al chimioterapiei, pacienții trebuie să îndeplinească următoarele cerințe: numărul absolut de neutrofile (NAN) trebuie să fie ≥ 1500 celule/mm³, iar trombocitele trebuie să fie ≥ 100000 celule/mm³.

~ Clearance-ul creatininei trebuie să fie ≥ 45 ml/min.

~ Bilirubina totală trebuie să fie $\leq 1,5$ ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină (FA), aspartat amino-transferaza (ASAT sau SGOT) și alanin amino-transferaza (ALAT sau SGPT) trebuie să fie ≤ 3 ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină, ASAT și ALAT ≤ 5 ori limita superioară a valorii normale sunt acceptabile dacă există diseminare hepatică.

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice la interval de trei luni, în caz de progresie a bolii se întrerupe tratamentul.

VII. Prescriptori: medici specialiști în Oncologie Medicală +

Anexa nr 14

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 116, cod (LB01B): PROTOCOLUL TERAPEUTIC ÎN HEPATITĂ CRONICĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ CU VIRUS VHB se modifică și va avea următorul cuprins:

“DIAGNOSTICUL, CRITERIILE DE ELIGIBILITATE, ALEGEREA SCHEMEI TERAPEUTICE ȘI URMĂRIREA ÎN CURSUL TERAPIEI ANTIVIRALE A PACIENȚILOR CU HEPATITĂ CRONICĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHB

HEPATITA CRONICĂ CU VHB

1. HEPATITA CRONICĂ CU VHB – PACIENȚI NAIVI

1.1. Criterii de includere în tratament:

- ~ biochimic:
 - ALT peste valoarea normală
- ~ virusologic:

- AgHBs pozitiv . la două determinări succesive la mai mult de 6 luni interval între determinări
- Indiferent de prezența sau absența AgHBe
- IgG antiHVD negativ;
- ADN- VHB \geq 2000 UI/ ml
- Evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest, Fibroscan sau PBH, tuturor pacienților cu ALT normal și viremie VHB >2000 ui/ml, la inițierea medicației antivirale. Dacă evaluarea histologică arată cel puțin în F1 sau A1 pacienții sunt eligibili pentru medicația antivirală (prin urmare oricare dintre situațiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicație de terapie antivirală la viremie >2000 ui/ml). În cazul în care se utilizează Fibroscan este necesară o valoare de cel puțin 7 KPa.
- Evaluarea histologică, virusologică și biochimică nu va avea o vechime mai mare de 6 luni.

1.2. Opțiuni terapeutice la pacientul naiv

• Entecavir

- Doza recomandată : 0,5 mg/zi
- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie
- **Observații**
La pacientul cu insuficiență renală doza de entecavir trebuie adaptată în funcție de clearance-ul la creatinină (tabel 1)

• Tenofovir

- Doza recomandată : 245 mg/zi
- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie
- **Observații**
 - ❖ În cazul schemelor terapeutice conținând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de inițierea terapiei precum și monitorizarea funcției renale (clearance-ul creatininei și concentrația plasmatică de fosfat) la interval de patru săptămâni în primul an de tratament, și, ulterior, la interval de trei luni. La pacienții care prezintă risc de a dezvolta insuficiență renală, inclusiv pacienții care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luat în considerare monitorizarea mai frecventă a funcției renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienți cu vârstă peste 65 ani. Nu se va administra la pacienții cu afectare renală anterior inițierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opțiune terapeutică, cu doze adaptate la clearance-ul la creatinină.
 - ❖ Dacă sub tratament survine o creștere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearance-ul la creatinină (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de tenofovir. Dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile se poate administra tenofovir.

• Adefovir

- Doza recomandată : 10 mg/zi

- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie
- **Observații:**
 - ❖ În cazul schemelor terapeutice conținând adefovir se recomandă calcularea clearance-ului la creatinină înainte de începerea terapiei, la toți pacienții. La pacienții cu funcție renală normală, se monitorizează creatinina și fosfatul seric la fiecare 3 luni în primul an de tratament și la 6 luni ulterior. Experiența clinică la pacienții în vârstă de peste 65 de ani este limitată
 - ❖ pentru pacienții cu insuficiență renală nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de adefovir. Dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile se poate administra adefovir în funcție de clearance-ul la creatinină după cum este prezentat în tabelul 1

- **Lamivudina**

- Doza recomandată : 100 mg/zi
- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie
- **Observații:**
 - ❖ Se va administra doar pacienților naivi, peste 65 de ani, la care există risc de evoluție către ciroză

Tabel 1 – Adaptarea dozelor de analogi nucleozidici/nucleotidici (ANN) în funcție de clearance-ul la creatinină

Clearance-ul creatininei (ml/min)	Entecavir *		Adefovir	Tenofovir
	Pacienți naivi la ANN	Pacienți cu rezistență la lamivudina sau ciroză		
>50	0,5 mg/zi	1 mg/zi	10 mg/zi	245 mg/zi
30-49	0,25 mg/zi sau 0,5mg la 48h	0,5 mg/zi	10 mg la 48h	245mg la 48h
10-29	0,15 mg/zi sau 0,5mg la 72h	0,3 mg/zi sau 0,5 mg la 48h	10 mg la 72h	245 mg la 72-96h
<10 mg	0,05mg/zi sau 0,5 mg la 5-7 zile	0,1 mg/zi sau 0,5 mg la 72h	Nu se recomandă	Nu se recomandă
pacienți hemodializați **	0,05mg/zi sau 0,5 mg la 5-7 zile	0,1 mg/zi sau 0,5 mg la 72h	10 mg la 7 zile	245 mg la 7 zile

* la doza <0,5 mg de entecavir se recomandă soluție orală. Dacă soluția orală nu este disponibilă se vor administra comprimate cu spațierea dozelor

** în zilele cu hemodializă entecavirul se va administra după sesiunea de hemodializă

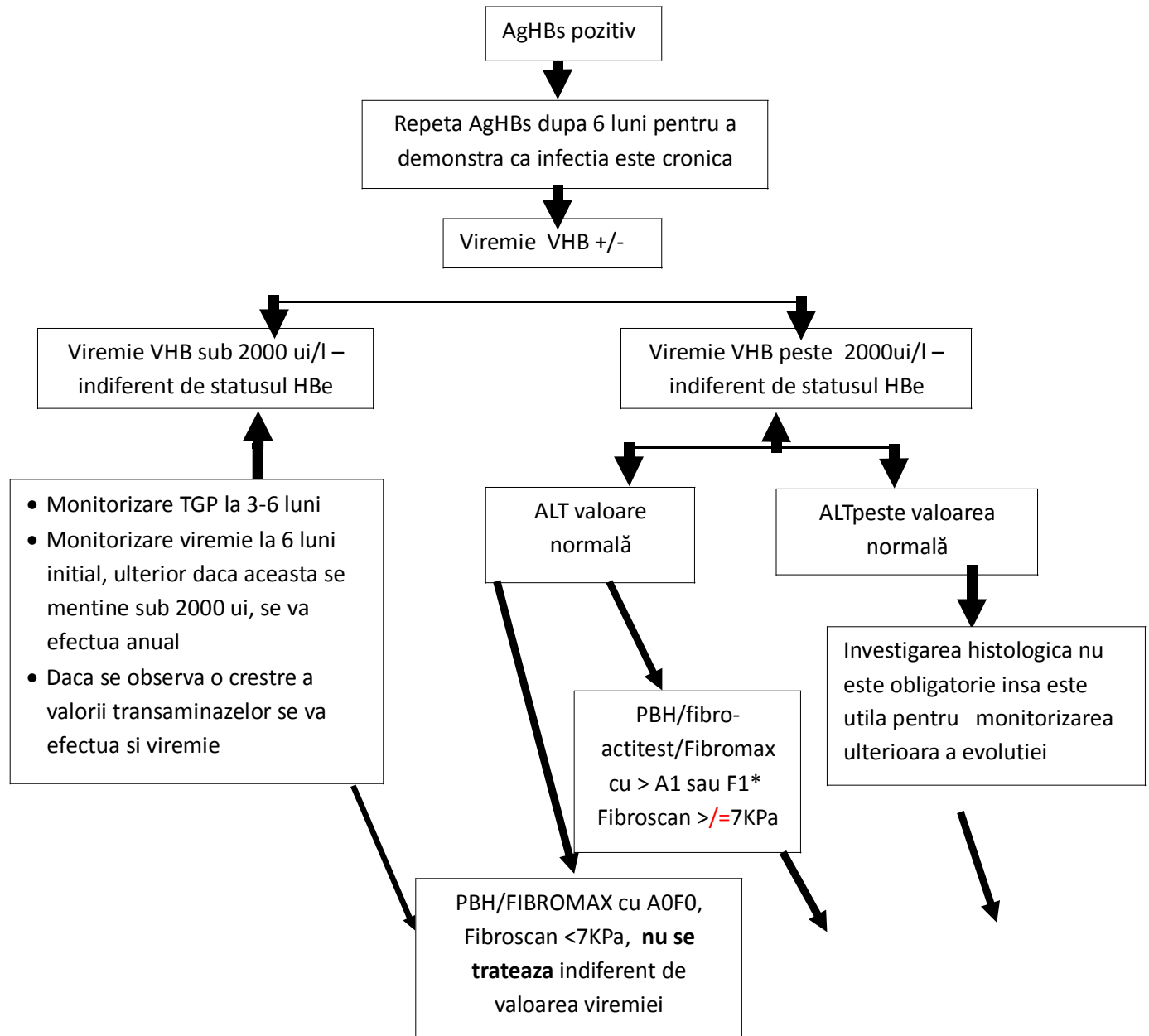
- **Interferon pegylat α-2a *2**

- Doza recomandată : 180 mcg / săptămână

- Durata terapiei: 48 de săptămâni
- *2 – ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociază cu o rată mai mică de răspuns la interferon

1.3. Decizia terapeutică inițială - algoritm (fig.1)

Fig.1 – Algoritm de tratament în hepatita cronică VHB – decizia terapeutică inițială



1.4. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, adefovir sau lamivudină

TRATEAZA

În tabelul 2 sunt prezentate tipurile de răspuns la tratamentul cu analogi nucleozidici/nucleotidici

Tabel 2 – Tipuri de răspuns în timpul terapiei cu analogi nucleozidici/nucleotidici

Tip de răspuns	Definiție
Lipsa de răspuns	Lipsa scaderii cu cel puțin 1log ₁₀ după 12 spt de terapie a viremiei Lipsa scaderii cu cel puțin 2 log ₁₀ după 24 spt de terapie a viremiei
Răspuns virusologic	Viremie nedetectabilă după 48 spt de terapie
Răspuns parțial	<p>Scaderea cu mai mult de 2 log a viremiei VHB fără obținerea nedetectabilității la 24 de săptămâni de terapie</p> <p>- pentru pacienții care primesc antiviralele cu bariera genetică joasă (Lamivudina) și care au viremie detectabilă la 48 spt se impune schimbarea terapiei antivirale</p> <p>- rezistența la lamivudina . ideal a se administra tenofovir. Dacă tenofovir este indisponibil, atunci se va asocia adefovir, păstrându-se lamivudina</p> <p>- pentru pacienții care primesc antivirale cu bariera genetică înaltă (Adefovir, Tenofovir, Entecavir) și care au viremie detectabilă la 48 de spt însă dinamica viremiilor arată o scădere evidentă a valorilor acestora, se poate continua schema terapeutică. Se consideră că o viremie de sub 1000ui/ml este o viremie acceptabilă pentru continuarea terapiei. Dacă după 6 luni se constată că viremia are tendința la creștere, este necesară înlocuirea schemei antivirale. Va fi considerată eșec terapeutic doar situația în care viremia înregistrează o valoare sub 1000 ui/ml însă a scăzut cu mai puțin de 2 log₁₀ față de valoarea anterioară terapiei.</p> <p>- rezistența la adefovir . ideal a se înlocui cu tenofovir + adăugarea unui al doilea medicament la care nu e descrisă rezistența încrucișată (lamivudina, entecavir)</p> <p>- rezistența la entecavir . se va adăuga tenofovir</p> <p>- rezistența la tenofovir . deși nu a fost semnalată până în prezent, se recomandă asocierea unui al doilea antiviral la care nu e descrisă rezistența încrucișată (lamivudina, entecavir)</p>
Breakthrough virusologic	creșterea cu mai mult de 1 log ₁₀ a viremiei HBV față de nadir(

- Evaluarea răspunsului inițial se face la 6 luni de terapie prin determinarea:
 - ALT
 - ADN-VHB. Dacă acesta nu a scăzut cu mai mult de 2 log₁₀, se consideră rezistență primară și se oprește tratamentul.
- Evaluarea ulterioară a pacienților se va face din punct de vedere virusologic astfel:
 - La 6 luni interval până la obținerea unei viremii nedetectabile

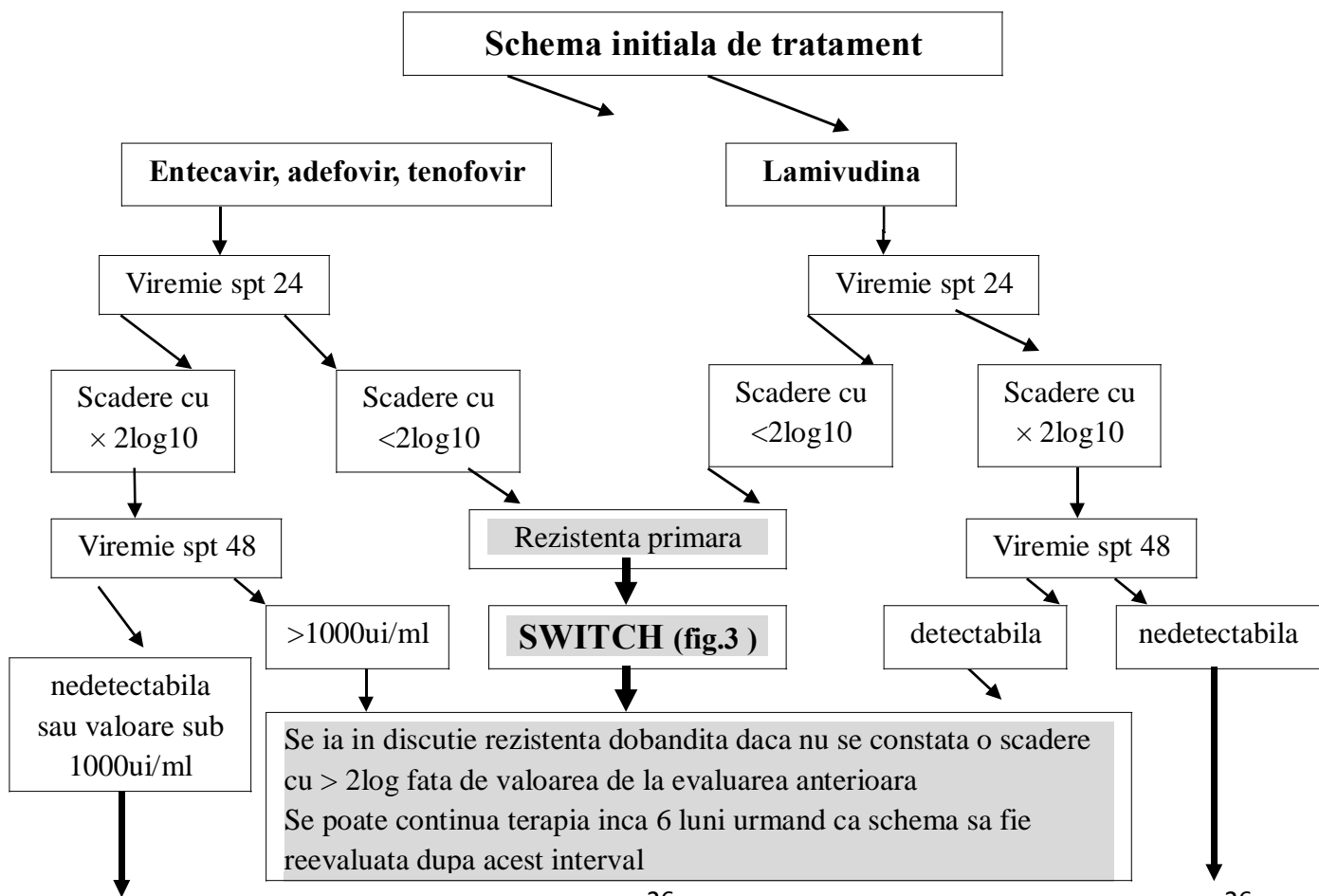
- Anual pentru pacientii care au ajuns la viremie nedetectabila

Aceasta evaluare va cuprinde

- o ALT;
- o AgHBs/ACHBs; AgHBe/ACHBe pentru in cazul pacientilor cu AgHBe pozitiv.
- o ADN-VHB.
- În functie de r spunsul biochimic i virusologic tratamentul se va opri sau se va putea continua pân la seroconversia HBs
- Cre terea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar cre terea viremiei la o valoare mai mare de 1000 ui/ml sub tratament se consider rezisten i lips de r spuns terapeutic.
- Rezisten a i lipsa de r spuns impun reevaluarea pacientului i luarea unei noi decizii terapeutice.
- Disparitia AgHBs in absenta aparitiei AC anti HBs va impune continuarea tratamentului pana la aparitia AC anti HBs
- Apari ia Ac anti HBs impune continuarea pentru inca 6 luni a terapiei antivirale si apoi, oprirea terapiei

Monitorizarea terapiei antivirale cu analogi nucleozidici/nucleotidici – algoritm terapeutic (fig.2)

Figura 2 – Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale in hepatita cronica VHB sub terapia cu analogi nucleozidici/nucleotidici

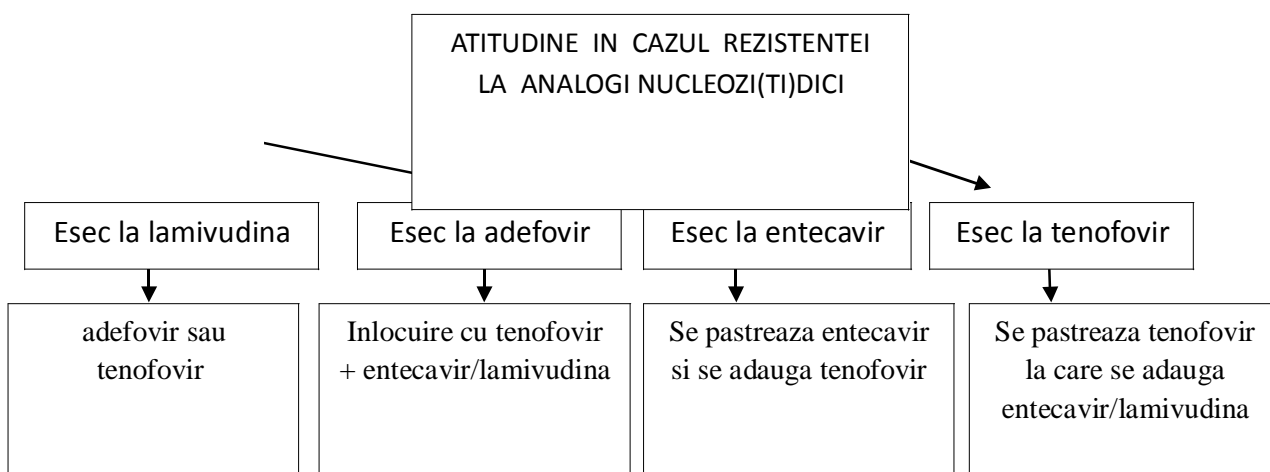


Continuare terapie pana la obtinerea seroconversiei in sistemul HBs si inca 6 luni de consolidare, dupa seroconversie, cu monitorizare: viremie, AgHBs/ACHBs si AgHBe/ACHBe la:

- 6 luni pana la obtinerea nedetectabilitatii viremiei
- 12 luni duna ce viremia devine nedetectabila

In cazul semnalarii rezistentei la un analog nucleozidic/nucleotidic, schema terapeutica va fi modificata conform algoritmului de mai jos (fig.3)

Figura 3 – Modificarea schemei terapeutice in cazul rezistentei la analogii nucleozidici/nucleotidici



1.5. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon pegylat alfa 2a

In tabelul 3 sunt prezentate tipurile de raspuns in timpul terapiei cu interferon

Tabel 3 – Tipuri de raspuns la tratamentul cu interferon

Tip de raspuns	Definitie
Lipsa de raspuns	<ul style="list-style-type: none"> • scaderea viremiei cu cel mai putin 2 log 10 fata de valoarea initiala dupa 24 spt de tratament
Raspuns virusologic	<ul style="list-style-type: none"> • scaderea viremiei cu cel putin 2log 10 fata de valoarea initiala dupa 24 spt de tratament • viremie HBV sub 2000 ui/ml la 48 de saptamani de terapie
Raspuns serologic	<ul style="list-style-type: none"> • seroconversie in sistem HBe pentru pacientii HBe pozitivi • seroconversie HBs pentru pacientii HBe negativi

❖ **Evaluarea raspunsului la tratamentul cu interferon pegylat alfa 2a:** (fig 4)

- pentru pacientii cu hepatita cronica HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe si ACHBe la 24, 48 spt de tratament si la 24 spt post-terapie
- verificarea viremiei la 24 spt, la 48 spt si la 24 spt dupa terminarea terapiei

- ini ierea unei noi scheme terapeutice după tratamentul cu interferon/analogi se va face la mai mult de 24 spt de la terminarea terapiei cu indeplinirea criteriilor de ini iere (reevaluare histologică, virusologică și biochimică la momentul solicitării noii scheme terapeutice)

Evaluare în timpul terapiei:

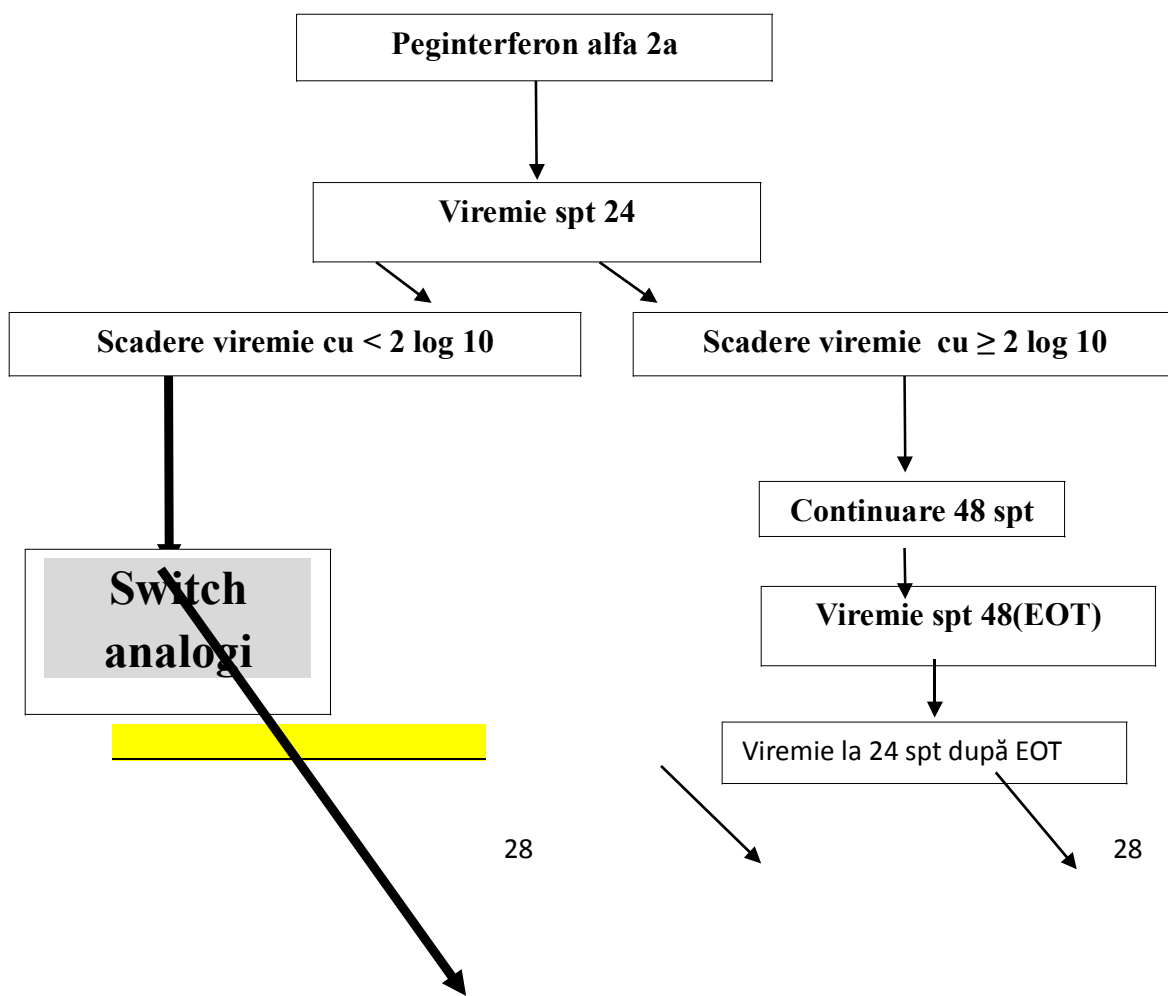
- ❖ Dacă în spt 24 viremia HBV nu a scăzut cu cel puțin 2log10 se recomandă înlocuirea cu analogi nucleozidici/nucleotidici
- ❖ Dacă se constată scăderea viremiei cu 2log10 față de baseline în spt 24, se poate continua terapia cu peginterferon alfa 2a

Evaluare după terminarea terapiei antivirale:

- ❖ Dacă la terminarea terapiei viremia este > 2000 ui/ml atunci se recomandă înlocuirea cu analogi nucleotidici/nucleozidici.
- ❖ Dacă viremia HBV se menține sub 2000 ui/ml și se constată reducerea activității necroinflamatorii față de momentul inițial, nu se va utiliza o nouă schemă terapeutică iar pacientul va fi monitorizat anual.
- ❖ Dacă viremia HBV este detectabilă indiferent de valoare și se constată creșterea necroinflamatiei sau a gradului de fibroză față de baseline, pacientul va primi o schemă terapeutică continuând analogi nucleotidici/nucleozidici.

Monitorizarea terapiei antivirale cu peginterferon alfa 2a – algoritm terapeutic (fig.4)

Figura 4 – Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatita cronică VHB în cazul schemelor terapeutice continuând interferon pegylat alfa 2a



> 2000 ui/ml



< 2000 ui/ml

2. HEPATITA CRONICĂ CU VHB – PACIENȚI PRETRATAȚI

Categoriile de pacienți pretratați:

Fibroactitest

↓
Monitorizare

I. Pacienți pretratați cu lamivudină

Criterii de includere în tratament:

- Identice cu pacienții naivi

Mentinere ANI/ fibroza
(\geq A0F1; \geq A1F0; \geq A1F1)

- a. **Terapie cu lamivudina op** (fara a putea demonstra esecul rezistența la lamivudină)

Opțiuni terapeutice

• Entecavir

- Doza recomandată : 1 mg/zi *1
- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie,
- Se adaptează doza la clearance-ul la creatinina (vezi tabel 1)

*1- în cazul pacienților cu esec la lamivudină, rata de răspuns virologic (viremie <300 copii/ml) la doar 30-40% dintre subiecți, AASLD, EASL, APSSL recomandă tenofovir sau adefovir. Se poate utiliza entecavir 1mg doar la pacienții care au fost pretratați cu lamivudină (și la care lamivudină a fost oprită de peste 6 luni) fără a putea demonstra rezistența la aceasta.

sau

• Adefovir *2

- Doza recomandată : 10 mg/zi
- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie,
- În cazul schemelor terapeutice continuând adefovir se recomandă calcularea clearance-ului la creatinina înainte de începerea terapiei, la toți pacienții. La pacienții cu funcție renală normală, se monitorizează creatinina și fosfatul seric la fiecare 3 luni în primul an de tratament și la 6 luni ulterior. Experiența clinică la pacienții în vârstă de peste 65 de ani este limitată
- pentru pacienții cu insuficiență renală nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de adefovir. Dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile se poate administra adefovir în funcție de clearance-ul la creatinina după cum este prezentat în tabelul 1

*2 – ideal este a se asocia adefovir cu lamivudină pentru a scădea riscul de rezistență la adefovir

Nu este influențat de un esec anterior la lamivudină

sau

• Tenofovir *3

- Doza recomandată : 245 mg/zi
- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie,
- În cazul schemelor terapeutice continuând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de începerea terapiei precum și monitorizarea

funcției renale (clearance-ul creatininei și concentrația plasmatică de fosfat) la interval de patru săptămâni în primul an de tratament, și, ulterior, la interval de trei luni. La pacienții care prezintă risc de a dezvolta insuficiență renală, inclusiv pacienții care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luat în considerare monitorizarea mai frecventă a funcției renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienți cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienții cu afectare renală anterior începerii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opțiune terapeutică, cu doze adaptate la clearance-ul la creatinina.

- Dacă sub tratament survine o creștere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearance-ul la creatinina (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de tenofovir. Dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile se poate administra tenofovir.

**3 Nu este influențat de un eventual eșec anterior la lamivudina*

Sau

- **Interferon pegylat α -2a *4**

- Doza recomandată : 180 mcg / săptămână
- Durata terapiei: 48 de săptămâni

**4 – ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociază cu o rată mai mică de răspuns la interferon*

b. Pacienți cu lipsă de răspuns sau eșec terapeutic în timpul terapiei cu lamivudină

Criterii de includere în tratament:

Pacienții la care se semnalează eșec în timpul terapiei cu lamivudina, fiind evidentă instalarea rezistenței, se vor trata cu:

Opțiuni terapeutice

- **Adefovir *2**

- Doza recomandată : 10 mg/zi
- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie,
- În cazul schemelor terapeutice continuând adefovir se recomandă calcularea clearance-ului la creatinina înainte de începerea terapiei, la toți pacienții. La pacienții cu funcție renală normală, se monitorizează creatinina și fosfatul seric la fiecare 3 luni în primul an de tratament și la 6 luni ulterior. Experiența clinică la pacienții în vârstă de peste 65 de ani este limitată
- pentru pacienții cu insuficiență renală nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de adefovir . Dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile se poate administra adefovir în funcție de clearance-ul la creatinina după cum este prezentat în tabelul 1

**2 – ideal este să se asocieze adefovir cu lamivudina pentru a scădea riscul de rezistență la adefovir*

sau

- **Tenofovir**

- Doza recomandată : 245 mg/zi
- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie,
- În cazul schemelor terapeutice continuând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de inițierea terapiei precum și monitorizarea funcției renale (clearance-ul creatininei și concentrația plasmatică de fosfat) la interval de patru săptămâni în primul an de tratament, și, ulterior, la interval de trei luni. La pacienții care prezintă risc de a dezvolta insuficiență renală, inclusiv pacienții care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luat în considerare monitorizarea mai frecventă a funcției renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienți cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienții cu afectare renală anterior inițierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opțiune terapeutică, cu doze adaptate la clearance-ul la creatinina.
- Dacă sub tratament survine o creștere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearance-ul la creatinina (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de tenofovir. Dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile se poate administra tenofovir.

Sau

- **Interferon pegylat α -2a *4**

- Doza recomandată : 180 mcg / săptămână
- Durata terapiei: 48 de săptămâni

**4 – ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociază cu o rată mai mică de răspuns la interferon*

Evaluarea sub tratament se va face ca și în cazul pacienților naivi.

II. Pacienți pretratați cu alți analogi nucleozidici/nucleotidici

Decizia terapeutică va fi similară cu cea de la pacientul naiv (vezi fig.3).

Evaluarea sub tratament se va face ca și în cazul pacienților naivi.

III. Pacienți cu recădere la minim 6 luni după un tratament anterior cu interferon pegylat alfa 2a

Criterii de includere în tratament:

- Se evaluează și se tratează cu analogi nucleozidici / nucleotidici ca și pacienții naivi.

3. CIROZA HEPATICĂ COMPENSATĂ

Criterii de includere în tratament

—viremie detectabilă, indiferent de valoare

- IgG anti-VHD negativ;

- ciroz demonstrate histologic (PBH, Fibromax sau Fibroscan)

Optiuni terapeutice

• Entecavir

- Doza recomandat - 0,5 mg/zi
- Durata terapiei: pana la obtinerea seroconversiei in sistemul HBs si inca 6 luni de consolidare, dupa seroconversie
- Doza adaptata la clearance-ul la creatinina (tabel 1)

Sau

• Adefovir

- Doza recomandat : 10 mg/zi
- Durata terapiei: pana la obtinerea seroconversiei in sistemul HBs si inca 6 luni de consolidare, dupa seroconversie,
- Doza adaptata la clearance-ul la creatinina (Tabel 1)
Ideal a se asocia cu lamivudină

Sau

• Lamivudină

- Doza recomandat : 100 mg/zi
- Durata terapiei: pana la obtinerea seroconversiei in sistemul HBs si inca 6 luni de consolidare, dupa seroconversie
- Doar in cazul pacientilor naivi cu varsta peste 70 de ani

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, adefovir sau lamivudină

- Se vor verifica ALT si viremia VHB dupa 6 luni. Viremia va fi ulterior verificata la interval de 6 luni pana cand va deveni nedetectabila. Dupa ce viremia va atinge nedetectabilitatea se vor verifica anual: viremie VHB, AgHBs/AC HBs.
- Transaminazele vor fi monitorizate la 6 luni. Cresterea transaminazelor va impune verificarea viremiei VHB
- Criteriile de stop tratament sau de inlocuire a acestuia sunt aceleasi ca si in cazul pacientului cu hepatita cronica.

4. CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ

Criterii de includere în tratament:

- ADN-VHB pozitiv indiferent de valoare
- IgG anti-VHD negativ.
- Ciroz clasa Child Pough B sau C

Optiuni terapeutice

- Daca pacientul este eligibil pentru transplant hepatic va primi entecavir 1mg/zi pre-transplant. Eligibilitatea pentru transplantul hepatic va fi stabilita de specialistii in transplant hepatic.

- Daca pacientul nu este eligibil pentru transplantul hepatic va primi lamivudina 100 mg/zi.

Evaluarea răspunsului la tratament:

- Se vor verifica ALT si viremia VHB dupa 6 luni. Viremia va fi ulterior verificata la interval de 6 luni pana cand va deveni nedetectabila. Dupa ce viremia va atinge nedetectabilitatea se vor verifica anual: viremie VHB, AgHBs/AC HBs.
- Transaminazele vor fi monitorizate la 6 luni. Cresterea transaminazelor va impune verificarea viremiei VHB
- Criteriile de stop tratament sau de inlocuire a acestuia sunt aceleasi ca si in cazul pacientului cu hepatita cronica

5. HEPATITA CRONICĂ prin COINFECTIE VHB + VHC

- se tratează virusul replicativ ;
- de preferat cu interferon pegylat activ împotriva ambelor virusuri;
- in cazul cirozei hepatice in care interferonul pegylat este contraindicat se pot utiliza analogii nucleozidici/nucleotidici
- in cazul in care VHC nu se replica, terapia infectiei VHB se poate face atat cu interferon pegylat cat si cu analogi nucleotidici/nucleozidici ca si in cazul pacientului naiv.
- ambele virusuri active: interferon pegylat + ribavirin .

6. COINFECTIE VHB-HIV

Criterii de includere în tratament:

- ca la monoinfecția cu VHB;
- alegerea tratamentului depinde de instituirea sau nu a terapiei HAART
- tratarea hepatitei B la coinfectatului HIV HBV care nu primește HAART va trebui sa evite utilizarea lamivudinei, entecavirului si tenofovirului, pentru a nu determina mutatii de rezistenta ale HIV.

6.1. Tratament doar pentru VHB- fara criterii de initiere a terapiei HAART

- nu se folosesc antivirale active și pe HIV (lamivudin , tenofovir, entecavir) dacă între timp pacientul nu primise deja una din aceste terapii pentru infecția cu HIV

Optiuni terapeutice

- **Interferon pegylat α -2a**

- Doza recomandată : 180 g/ s pt mână ,
- Durata terapiei: 12 luni

sau

- **Adefovir**

- Doza recomandată : 10mg/zi
- Durata terapiei: pana la obtinerea seroconversiei in sistemul HBs si inca 6 luni de consolidare, dupa seroconversie

6.2. Tratament doar pentru HIV – fără criteriile de inițiere a terapiei antivirale față de VHB

Pacientul va fi adresat unui Centru specializat în tratamentul HIV

6.3. Tratament combinat HIV-VHB

Criterii de includere în tratament:

- ca la hepatita cu VHB (AgHBe pozitiv sau negativ) și HIV;
- tratament ARV ce include tenofovir + lamivudin ;
- de evitat monoterapia cu lamivudin pentru evitarea dezvoltării rezistenței HIV.

Pacienții cu VHB rezistent la lamivudină dar cu HIV cu sensibilitate păstrată la Lamivudină și creșterea ADN-VHB >1log10 copii/ml față de nadir;

- se menține lamivudina și se adaugă tenofovirului la schema ARV;
- pot fi alese entecavirul sau adefovirul.

6.4. Pacienții cu ciroză VHB și HIV - naivi

- evitarea decompensării bolii hepatice prin sindromul de reconstrucție imun ;
- tratament cu tenofovir + lamivudin și completarea schemei ARV . tip HAART.

1. COINFECTIE VHB + VHD

7.1. Pacient naiv

Se pot descrie două situații distincte în coinfectia VHB+VHD: (fig. 5)

- a. Infecție VHB + VHD cu viremie VHB detectabilă și viremie VHD nedetectabilă
- b. Infecție VHB + VHD în care atât viremia VHB cât și viremia VHD sunt detectabile

7.1.a. terapie în situația în care viremia VHB >2000 ui/ml și viremie VHD nedetectabilă

Pacienții co-infecțati B+D cu viremie VHD nedetectabilă pot fi tratați ca și pacienții monoinfecțati VHB naivi. Se recomandă monitorizarea viremiei VHD anual pentru evidențierea unei eventuale reactivări a infecției VHD.

7.1.b. terapie în situația în care viremia VHB și viremia VHD detectabilă indiferent de valoare

Criterii de includere în tratament:

- biochimic:

- ALT mai mare decat valoarea maxima normala
- virusologic:
 - AgHBs pozitiv ;
 - AgHBe pozitiv/negativ;
 - IgG anti-HVD pozitiv;
 - ADN- VHB pozitiv sau negativ;
 - ARN- VHD pozitiv.
- Evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienților cu ALT normal, viremie VHB și viremie VHD detectabil indiferent de valoare. Dacă evaluarea histologică arată cel puțin F1 sau A1 pacienții sunt eligibili pentru medicația antivirală (prin urmare oricare dintre situațiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicație de terapie antivirală la viremie >2000 ui/ml). Se acceptă de asemenea Fibroscan la o valoare de peste 7KPa.
- vârsta
 - peste 18 ani cu evaluarea pacientului din punct de vedere al posibilelor comorbidități care pot contraindica terapia cu interferon. În cazul unor astfel de comorbidități va fi necesar avizul unui specialist ce îngrijește boala asociată infecției B+D. Pacientul în vârstă de peste 70 de ani poate primi terapie antivirală doar dacă are aviz cardiologic, neurologic, pneumologic și psihiatric ca poate urma terapia antivirală.

Opțiuni terapeutice

- **Interferon pegylat alfa-2a:**
 - Doza recomandată : 180 mcg / săptămână
 - Durata terapiei: 48 - 72 - 96 săptămâni

sau

- **Interferon pegylat alfa-2b**
 - Doza recomandată : 1,5 mcg/ kg/ săptămână
 - Durata terapiei: 48- 72-96 săptămâni

Se **monitorizează lunar** hemograma, sau chiar săptămânal dacă se constată citopenii severe.

Monitorizarea virusologică: - la 6 luni este necesară scăderea cu 2log a viremiei HDV

La 1 an scădere cu 1 log față de viremia de la 6 luni, ideal ca viremia să fie nedetectabilă. Pentru pacientul la care se constată evoluție virusologică favorabilă se poate continua terapia până la 96 săptămâni cu monitorizarea viremiei HDV din 6 în 6 luni.

Criterii de oprire a terapiei: În cazul în care nu se constată o scădere a viremiei VHD cu cel puțin 1 log între două determinări la 6 luni interval, se consideră lipsa de răspuns și impune oprirea terapiei cu peginterferon.

7.2. Pacient anterior tratat cu interferon standard sau interferon pegylat

La pacientul care a primit anterior tratament antiviral și la care se constată reapariția viremiei VHD se poate relua terapia antivirală ca și în cazul pacientului naiv. Schema

terapeutica va fi aleasa in functie de nivelul de replicare al VHB si VHD (ca si la pacientul naiv).

8. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB LA PACIENTUL IMUNODEPRIMAT:

- Pacientii AgHBs pozitivi candidati pt chimio/immunoterapie (pacienti cu boala oncologica sub chimioterapie, terapie biologica pentru boli inflamatorii intestinale sau pentru alte boli autoimune, pacienti cu hemopatii maligne care necesita chimioterapie, pacienti cu transplant de organ ce necesita terapie imunosupresoare etc) trebuie sa primeasca terapie profilactica cu analogi nucleotidici/nucleozidici indiferent de nivelul ADN VHB in timpul terapiei si 6 luni dupa oprirea medicatiei imunosupresoare;
- Toti pacientii AgHBs negativ cu IgG anti HBc pozitivi si AC anti HBs negativi vor primi profilaxie a reactivarii infectiei VHB cu analogi nucleotidici/nucleozidici in cazul in care primesc concomitent terapie imunosupresoare. Terapia cu analogi va fi continuata 6 luni dupa oprirea medicatiei imunosupresoare.
- Toti pacientii AgHBs negativi, IG anti HBc pozitivi si care au AC antiHBs la titru protector care primesc terapie imunosupresoare vor fi atent monitorizati . AC anti HBs la 3 luni interval. In cazul in care se constata scaderea importanta a titrului de anticorpi anti HBs (in jurul valorii de 10ui/ml), se va initia in o schema terapeutica continand analogi nucleozidici/nucleotidici pentru profilaxia reactivarii VHB.

Optiuni terapeutice

- **Entecavir:**

- Doza recomandata -0,5 mg/zi

La pacien ii cu transplant hepatic trata i cu ciclosporin sau tacrolimus, func ia renal trebuie evaluat cu aten ie înainte de sau în timpul terapiei cu entecavir (tabel 1)

- **Tenofovir ***

- Doza recomandat : 245 mg/zi
- Doza adaptata la clearance-ul la creatinina (tabel 1)

9. HEPATITA CRONICA VHB – PACIENT PEDIATRIC

9.1. HEPATITA CRONICĂ CU VHB – PACIENȚI NAIVI

9.1.1.Criterii de includere în tratament:

- Varsta mai mare de 3 ani
- Copii cu greutate $\geq 32,6$ kg pentru terapia cu Entecavir
- Adolescenți cu varsta între 12 i < 18 ani cu greutate ≥ 35 kg pentru terapia cu Tenofovir
- biochimic:
 - ALT $\geq 2 \times N$

- virusologic:
 - AgHBs pozitiv . la doua determinari succesive la mai mult de 6 luni interval intre determinari
 - Indiferent de prezenta sau absenta AgHBe
 - IgG antiHVD negativ;
 - ADN- VHB \leq 2000 UI/ ml
- Evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienților la inițierea medicației antivirale. Indiferent de gradul de fibroza sau gradul de necroinflamatie, pacienții cu hepatita cronică VHB și viremie $>$ 2000ui/ml, sunt eligibili pentru medicația antivirală. Nu se accepta Fibroscan având în vedere faptul că nu poate evalua activitatea necroinflamatorie.
- Pentru inițierea terapiei cu Entecavir transaminazele trebuie să fie persistente crescute timp de cel puțin 6 luni înainte de începerea tratamentului la copiii cu boala hepatică compensată cu VHB cu AgHBe pozitiv și minim 12 luni la cei cu copiii cu boala hepatică compensată cu VHB cu AgHBe negativ
- Pentru inițierea terapiei cu Tenofovir transaminazele trebuie să fie persistente crescute timp de cel puțin 6 luni înainte de începerea tratamentului la copiii cu boala hepatică compensată cu VHB, indiferent de statusul Ag Hbe.

9.1.2. Schema de tratament la pacientul naiv

- **Interferon standard α -2b**
 - Doza recomandată : Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/m²/administrare (100 000ui/kg/ administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/s pt mână .
 - Durata terapiei: 48 de săptămâni

* Preparatele de tip Peg Interferon alfa 2b , Peg Interferon alfa 2a, Interferon alfa 2a, Lamivudina, Entecavir soluție , Adefovir nu au aprobare la pacientul cu vârstă sub 18 ani.

- **Tenofovir**
 - **Adolescenți cu vârstă cuprinsă între 12 și <18 ani, și greutate \geq 35kg**
 - Doza recomandată : 245 mg/zi
 - Durata terapiei: nu se cunoaște durata optimă a tratamentului, se recomandă ca durata terapiei să fie până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie
- **Entecavir**
 - **Copii și adolescenți cu greutate de cel puțin 32,6 Kg**
 - Doza recomandată este de 1 cp de 0,5 mg/zi.
 - Durata terapiei: nu se cunoaște durata optimă a tratamentului, se recomandă ca durata terapiei să fie până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie
 - Observatii:
 - Nu a fost studiat profilul farmacocinetic la copiii și adolescenții cu insuficiența renală și hepatică
 - Deși Entecavirul poate fi administrat de la vârsta de 2 ani, deoarece soluția nu a fost înregistrată în România și firma producătoare nu recomandă divizarea tabletelor se impune ca restricție de administrare greutatea minimă de 32,6 kg

•

9.1.3. Decizia terapeutică inițială – se va ține cont de același algoritm ca și în cazul pacientului adult (fig.1)

9.1.4. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon – este identică cu cea prezentată în cazul adultului (tabel 3)

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon:

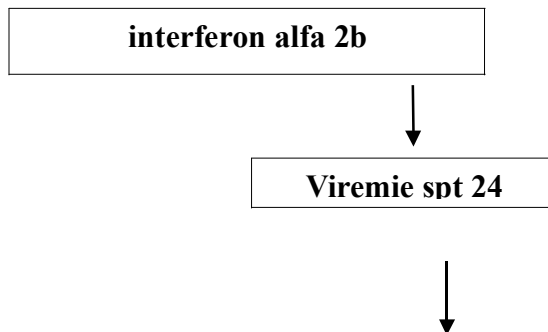
- pentru pacienții cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe și ACHBe la 24, 48 spt de tratament și la 24 spt post-terapie
- verificarea viremiei la 12 spt, la 24 spt, la 48 spt și la 24 spt după terminarea terapiei
- pentru pacienții cu viremie <2000 ui la 6 luni după încheierea terapiei cu interferon se va efectua o evaluare a activității necroinflamatorii prin Fibro-actitest sau Fibromax.
- Dacă în spt 24 viremia HBV nu a scăzut cu cel puțin 2log₁₀, sau la end of treatment viremia este > 2000 ui/ml atunci se recomandă întreruperea terapiei.
- Dacă viremia HBV se menține sub 2000 ui/ml și se constată reducerea activității necroinflamatorii față de momentul inițial, nu se va utiliza o nouă schemă terapeutică iar pacientul va fi monitorizat anual.
- Dacă viremia HBV este detectabilă indiferent de valoare și se constată menținerea necroinflamatiei la valori similare sau mai mari, pacientul va întrerupe terapia

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Entecavir și Tenofovir:

- pentru pacienții cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe și ACHBe la 24, 48 spt de tratament și la 24 spt post-terapie
- verificarea viremiei la 12 spt, la 24 spt, la 48 spt și la fiecare 24 spt până la obținerea seroconversiei și a negativării viremiei, apoi încă 2 determinări la interval de 24 săptămâni fiecare
- Dacă în spt 24 viremia HBV nu a scăzut cu cel puțin 2log₁₀, se recomandă întreruperea terapiei, considerându-se rezistentă primară
- Dacă viremia HBV se menține la săptămâna 48 peste 1000 ui/ml se ia în discuție rezistența secundară și se poate continua terapia 6 luni cu reevaluare .
- Dacă viremia HBV este detectabilă indiferent de valoare se continuă terapia până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie, cu monitorizare: viremie, AgHBs/ACHBs și AgHBe/ACHBe la 6 luni până la obținerea nedetectabilității viremiei și 12 luni după ce viremia devine nedetectabilă

9.1.5. Monitorizarea terapiei antivirale – algoritm terapeutic (fig.6, fig 7)

Figura 6 – Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatită cronică VHB în cazul schemelor terapeutice conținând interferon



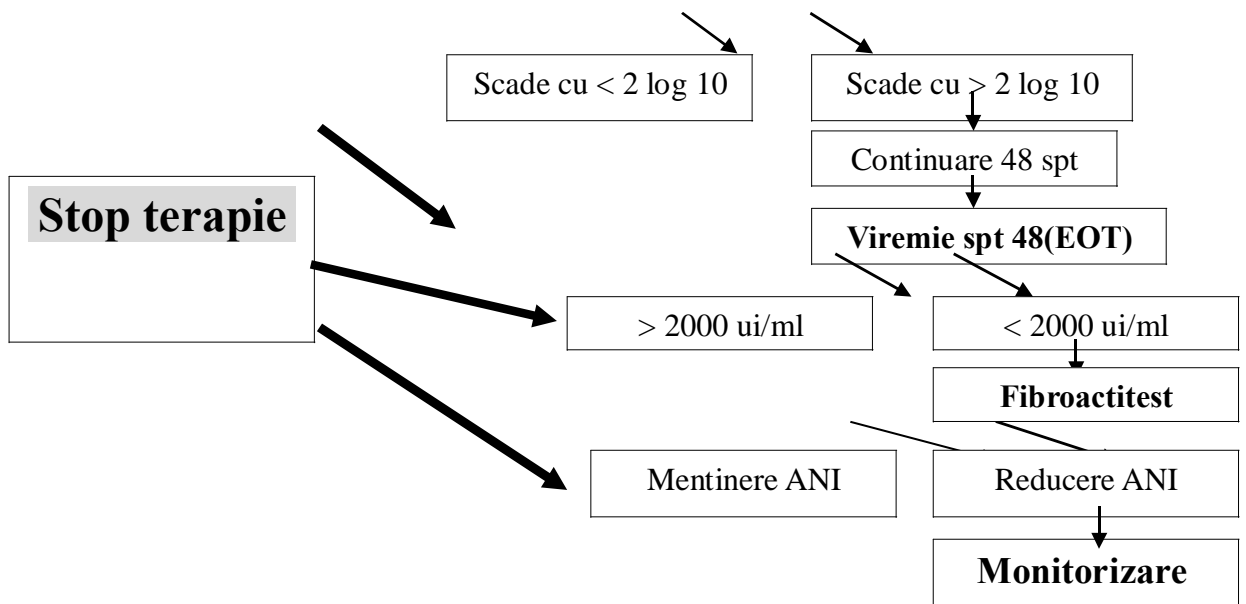
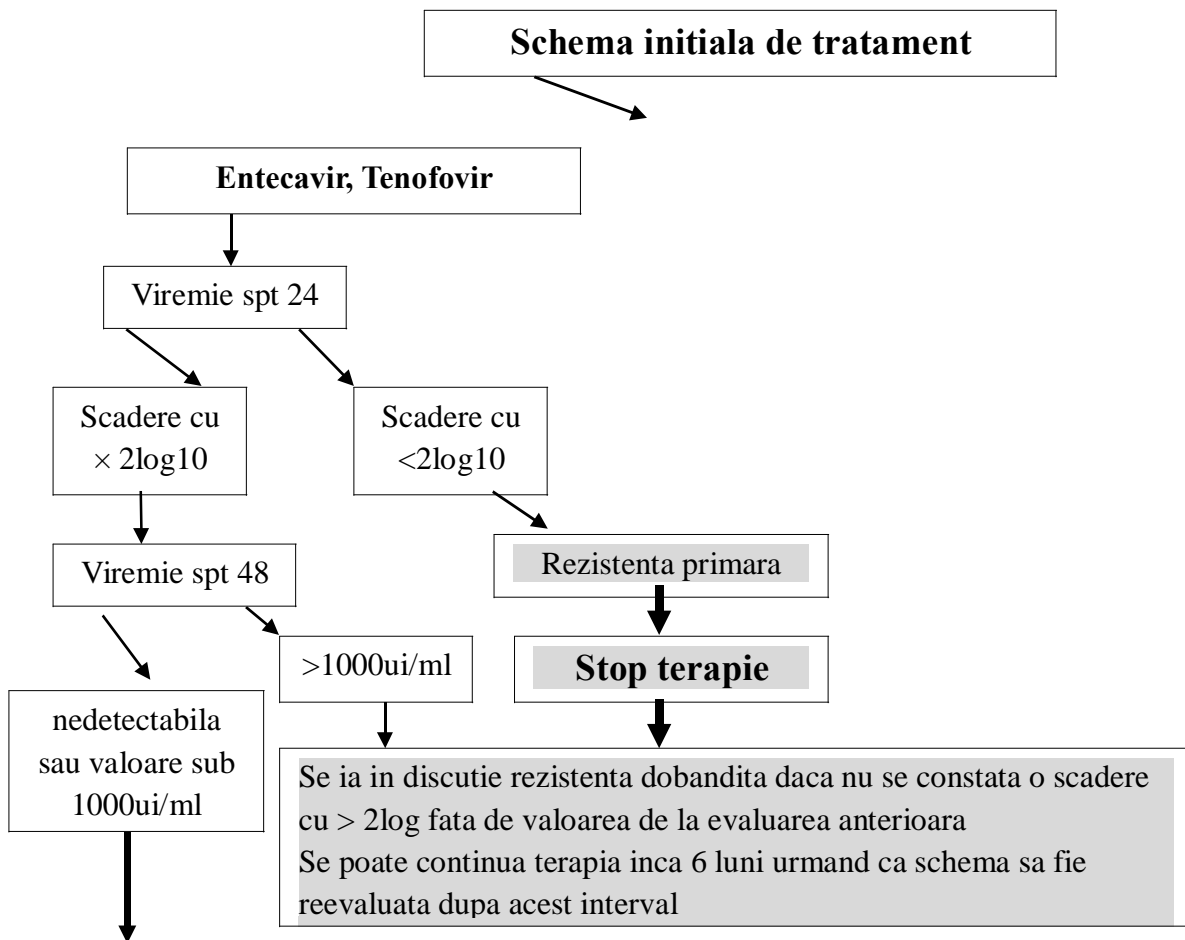


Figura 7 – Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale in hepatita cronica VHB sub terapia cu analogi nucleozidici/nucleotidici



Continuare terapie pana la obtinerea seroconversiei in sistemul HBs si inca 6 luni de consolidare, dupa seroconversie, cu monitorizare: viremie, AgHBs/ACHBs si AgHBe/ACHBe la:

- 6 luni pana la obtinerea nedetectabilitatii viremiei
- 12 luni duna ce viremia devine nedetectabila

9.2. HEPATITA CRONICĂ CU VHB – PACIENȚI PRETRATAȚI

Pacienți cu recădere la minim 6 luni după un tratament anterior cu interferon

In acest moment pacientii care indeplinesc criteriile de includere pot primi terapie cu Entecavir sau Tenofovir conform schemei terapeutice si de monitorizare identica cu cea a pacientilor naivi

9.3. CIROZA HEPATICĂ COMPENSATĂ

In acest moment nu exista terapie antivirala specifica pentru aceasta categorie de pacienti

9.4. CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ

In acest moment nu exista terapie antivirala specifica pentru aceasta categorie de pacienti

9.5. HEPATITA CRONICĂ prin COINFECTIE VHB + VHC

- se trateaz virusul replicativ ;
 - la replicarea Virusului VHB se va introduce schema terapeutica cu Interferon alfa 2b conform schemei si monitorizarii pacientilor naivi cu hepatita cronica VHB
 - la replicarea virusului VHC sau ambele virusuri active se va introduce schema de terapie si monitorizare pentru pacientii naivi cu hepatita cronica VHC

9.6. COINFECTIE VHB-HIV – fără criterii de inițiere a terapiei ARV

Criterii de includere în tratament:

- ca la monoinfec ia cu VHB;
- alegerea tratamentului depinde de instituirea sau nu a terapiei HAART

9.6.1. Tratament doar pentru VHB

Schema de tratament

- **Interferon standard α -2b**
 - Doza recomandată : Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/m²/administrare (100 000ui/kg/ administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/s pt mână .
 - Durata terapiei: 48 de săptămâni
 -

9.6.2. Tratament doar pentru HIV – fără criteriile de inițiere a terapiei antivirale față de VHB

Pacientul va fi adresat unui Centru specializat în tratamentul HIV

9.6.3. Tratament combinat HIV-VHB

Criterii de includere în tratament:

- ca la hepatita cu VHB (AgHBe pozitiv sau negativ) și HIV;

9.6.4. Pacienții cu ciroză VHB și HIV – naivi

În acest moment nu există terapie antivirală pentru ciroza hepatică VHB pentru această categorie de pacienți

9.7. COINFECTIE VHB + VHD

Criterii de includere în tratament:

- biochimic:
 - ALT $\geq 2 \times N$.
- virusologic:
 - AgHBs pozitiv ;
 - AgHBe pozitiv/negativ;
 - IgG anti-HVD pozitiv;
 - ADN- VHB pozitiv sau negativ;
 - ARN- VHD pozitiv.
- vârsta . peste 3 ani
- Evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienților cu TGP normal, viremie VHB >2000 ui/ml și /sau viremie VHD pozitivă indiferent de valoare. Dacă evaluarea histologică arată cel puțin F1 sau A1 pacienții sunt eligibili pentru medicația antivirală (prin urmare oricare dintre situațiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicație de terapie antivirală la viremie >2000 ui/ml). Se acceptă de asemenea Fibroscan la o valoare de peste 7KPa.

Schema de tratament

- **Interferon standard α -2b**

- Doza recomandată : Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/m²/administrare (100 000ui/kg/ administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/s pt mână .
- Durata terapiei: 48 de săptămâni

Se monitorizează biochimic la fiecare 3 luni

9.8. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB LA PACIENTUL IMUNODEPRIMAT:

Imunosupresie (tratament chimioterapeutic și / sau imunosupresor)-

În acest moment nu există terapie antivirală pentru ciroza hepatică VHB pentru această categorie de pacienți

10. Purtători inactivi de AgHBs

Categoria de pacienți cu Ag HBs pozitiv și :

- ALT, AST normale
- ADN VHB sub 2000 UI/ml
- Anti HBe pozitiv
- F0 A0, F1 A0

Pentru această categorie de pacienți se determină Ag HBs cantitativ, în funcție de care se stabilește conduita terapeutică :

10.1 Ag HBs cantitativ sub 1000 UI/ml . pacientul se monitorizează la 6 luni clinic, ALT, AST. În cazul în care ALT, AST au valori peste valoarea normală se tratează și monitorizează ca pacientul cu hepatită cronică cu VHB naiv.

10.2 Ag HBs cantitativ peste 1000 UI/ml . pacientul se tratează și monitorizează ca pacientul cu hepatită cronică cu VHB naiv.+

Anexa nr 15

La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 125, cod (N005F), DCI: QUETIAPINUM, litera B Fome farmaceutice orale cu eliberare prelungită, punctul I. Indicații, se modifică și va avea următorul cuprins:

**“B.Fome farmaceutice orale cu eliberare prelungită
I. Indicații:**

Schizofrenie, tulburare afectiv bipolar (episod maniaco, episod depresiv major, prevenirea recurenței la pacienții care au răspuns la tratamentul cu quetiapin), tulburare depresivă majoră recurentă la pacienții cu vârsta peste 18 ani+

La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 126, cod (N006F), DCI: AMISULPRIDUM, punctul I. Indicații, se modifică și va avea următorul cuprins:

“I Indicații:

Tulburări schizofrenice acute sau cronice, caracterizate prin simptome pozitive sau negative, inclusiv cazurile în care predomină simptomele negative, la pacienții peste 18 ani+

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 127, cod (N007F), DCI: ARIPIPRAZOLUM, se modifică și va avea următorul cuprins

“A. Forme farmaceutice orale și parenterale cu eliberare imediată

- I. **Indicații:**
Schizofrenie, tulburare bipolar . episod maniacal și prevenirea recurenței
Psihiatrie pediatrică
Schizofrenia la adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste
Episoadele maniacale moderate până la severe din tulburarea bipolar I la adolescenți cu vârsta de 13 ani și peste (tratamentul cu durată de până la 12 săptămâni)
- II. **Doze:** 10-30 mg/zi
- III. **Criterii de includere:**
Diagnostic ICD 10
- IV. **Monitorizare:**
Toleranță, eficacitate
- V. **Evaluare:** 1-2 luni
- VI. **Prescriptori:**
Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie/ medic în specialitatea psihiatrie pediatrică/neuropsihiatrie infantilă
Continuare: medic în specialitatea psihiatrie/ medic în specialitatea psihiatrie pediatrică /neuropsihiatrie infantilă sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul de specialitate

B. Forme farmaceutice parenterale cu eliberare prelungită

- I. **Indicații:**
Tratament de întreținere la pacienții adulți cu schizofrenie stabilizată cu aripiprazol oral
- II. **Doze:**
400 mg/lună (după prima injecție, tratamentul cu aripiprazol oral se mai administrează 14 zile consecutive)
- III. **Criterii de includere:**
Diagnostic ICD 10.
- IV. **Monitorizare:**
Toleranță, eficacitate,
- V. **Evaluare:**
2-3 luni.
- VI. **Prescriptori:**
Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.
Continuare: medic în specialitatea psihiatrie+

La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 131, cod (N011F), DCI: TIANEPTINUM, punctul I. Indicații și punctul VII Prescriptori se modifică și vor avea următorul cuprins

“I.Indicații:

Tulburare depresiv (episoade majore de depresie), Tulburări depresiv-anxioase forme ușoare, moderate și severe, la pacienții cu vârsta peste 18 ani
o o o o .

VII.Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie (doar pentru indicația de tulburare depresiv anxioasă).

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul în specialitatea psihiatrie.+

La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 132, cod (N012F), DCI: LAMOTRIGINUM, punctul I. Indicații, 2 Tulburare bipolară și punctul VI. Prescriptori, 1. Pentru epilepsie, se modifică și vor avea următorul cuprins:

“I.Indicații:

2. Tulburare bipolară . prevenirea recuren elor la pacien ii cu predominenta episoadelor depresive cu vârsta peste 18 ani

.....

VI. Prescriptori:

1. Pentru epilepsie:

Inițiere: medicul din specialitatea neurologie sau neurologie pediatrică/neuropsihiatrie pediatrică inițiază și monitorizează tratamentul în funcție de evoluția pacientului.

Continuare: medicul din specialitatea neurologie sau neurologie pediatrică/neuropsihiatrie pediatrică sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de din specialitatea neurologie sau neurologie pediatrică/neuropsihiatrie pediatrică”

Anexa nr 20

La protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 136, cod (N016F), DCI: CLOZAPINUM, punctul I. Indicații și punctul II.Doze, se modifică și vor avea următorul cuprins:

“I.Indicații:

- a. Psihiatrie adulți . pacienți cu schizofrenie rezistent la tratament și pacienți cu schizofrenie, care prezintă reacții adverse neurologice severe, care nu răspund la alte antipsihotice, incluzând antipsihoticele atipice.

Tulburări psihotice în boala Parkinson în cazurile în care tratamentul standard a fost eșuat (indicație de tip IA)

- b. Psihiatrie pediatrică : Clozapina nu se recomandă pentru administrare la copii și adolescenți cu vârstă sub 16 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea. Nu trebuie administrat la acest grup de vârstă până când nu sunt disponibile noi date.

II.Doze: 200-600 mg/zi cu titrare treptată de la 12,5 . 25 mg+

După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 183, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.184 cod (A10BH03); DCI SAXAGLIPTINUM, cu următorul cuprins:

“I. Criterii de includere in tratamentul specific:

Saxagliptina este indicat la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu T2DM în vederea ameliorării controlului glicemic

1. În terapia orală dublă în asociere cu:

metformin, atunci când monoterapia cu metformin, împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control glicemic optim.

o sulfoniluree, atunci când monoterapia cu sulfoniluree, împreună cu măsurile de optimizare a stilului de viață nu asigură un control adecvat al glicemiei la pacienții la care administrarea de metformin este considerată inadecvată.

2. În terapie combinată, în asociere cu insulină, când acest tratament împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control adecvat al glicemiei

II. Doze și mod de administrare

Doza recomandată de Saxagliptina este de 5 mg administrată o dată pe zi. Comprimatele de Saxagliptina nu trebuie divizate. În cazul administrării Saxagliptina în asociere cu o sulfoniluree, poate fi necesară reducerea dozelor de sulfonilureice, în scopul reducerii riscului de hipoglicemie.

III. Monitorizarea tratamentului

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici;
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametri de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametri funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții, antecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP4.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale. Saxagliptina nu trebuie utilizată la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Pancreatită. După punerea pe piață a saxagliptinului s-au raportat spontan cazuri de reacții adverse de tipul pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală persistentă, severă.

Insuficiență renală. Este recomandat ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă. Saxagliptinul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă și nu este recomandat utilizarea la pacienții cu boală renală în stadiul terminal.

Insuficiență hepatică. Saxagliptinul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

VI. Retratament. decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptin va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență /atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori. Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență /atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați (medicina internă, medicina de familie) în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate.+

ANEXA nr 22

După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 184, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.185 cod (A10BX09); DCI DAPAGLIFOZINUM, cu următorul cuprins:

“I. Criterii de includere în tratamentul specific

Dapagliflozin este indicat la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, cu T2DM pentru ameliorarea controlului glicemic

tratament adjuvant asociat (dubla terapie)

- în asociere cu metformin, sulfoniluree, insulina, atunci când acestea, împreună cu măsurile ce vizează optimizarea stilului de viață, nu asigură un control glicemic corespunzător

II. Doze și mod de administrare

Doza recomandată de dapagliflozin este de 10 mg administrată o dată pe zi, ca tratament adjuvant asociat terapiei hipoglicemizante menționate anterior. Atunci când dapagliflozin este utilizat în asociere cu insulină sau un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poate lua în considerare utilizarea unei doze mai mici de insulină sau de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul hipoglicemiei

III. Monitorizarea tratamentului

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență /atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici.
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior

periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

Dapagliflozin este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale. Dapagliflozin nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

Insuficiență renală. Eficacitatea dapagliflozin este dependentă de funcția renală, iar eficacitatea este redusă la pacienții care au insuficiență renală moderată și probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă. Din grupul subiecților cu insuficiență renală moderată o proporție mai mare de subiecți tratați cu dapagliflozin a avut reacții adverse legate de creșterea concentrației plasmatică a creatininei, fosforului, hormonului paratiroidian și hipotensiune arterială, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo. Utilizarea Dapagliflozin nu este recomandată la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă. Se recomandă monitorizarea funcției renale înainte de inițierea tratamentului cu dapagliflozin și apoi cel puțin o dată pe an înainte de inițierea tratamentului concomitent cu medicamente care pot reduce funcția renală și apoi periodic, în cazul unei funcții renale apropiate de stadiul moderat al insuficienței renale, de cel puțin 2-4 ori pe an. Dacă funcția renală scade sub $ClCr < 60$ ml/min sau $RFGe < 60$ ml/min/1,73 m², tratamentul cu dapagliflozin trebuie întrerupt.

Insuficiența hepatică. Experiența obținută din studiile clinice efectuate la pacienții cu insuficiență hepatică este limitată.

VI. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptin va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați (medicina internă, medicina de familie) în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate.+

ANEXA nr 23

După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 185, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 186 cod (A10BD07); DCI COMBINAȚII (SITAGLIPTINUM+METFORMINUM), cu următorul cuprins:

“I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Combinația (sitagliptina+metformin) este indicată la pacienții adulți, diagnosticați cu T2DM, ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic, în vederea ameliorării controlului glicemic:

- la pacienții controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care au fost deja tratați cu asocierea dintre sitagliptin și metformin.
- La pacienții controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin și o sulfoniluree -terapie triplă
- La pacienții controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin și un agonist PPAR γ (tiazolidindion) -terapie triplă
- La pacienții la care doza stabilă de insulină și metformin în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat . terapie triplă

II. Doze și mod de administrare

Doza tratamentului antihiperglicemic cu Combinația (sitagliptina+metformin) trebuie individualizată în funcție de regimul actual al pacientului, eficacitate și tolerabilitate, fără a se depăși doza zilnică maximă recomandată de 100 mg sitagliptin.

III. Monitorizarea tratamentului:

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență /atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici;
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior

periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

Combinația (sitagliptina+metformin) este contraindicată la pacienții cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți, cetoacidoză diabetică, precom diabetică, insuficiență renală moderată și severă, condiții acute cu potențial de alterare a funcției renale, boală acută sau cronică, care ar putea determina hipoxie tisulară, insuficiență hepatică, intoxicație alcoolică acută, alcoolism, alptare.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale. Combinația (sitagliptina+metformin) nu trebuie utilizată la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Pancreatită. După punerea pe piață au fost raportate spontan reacții adverse de pancreatită acută. Pacienții trebuie informați despre simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă.

Insuficiență renală. Metforminul și sitagliptinul sunt cunoscute a fi excretate prin rinichi în mod substanțial. Acidoza lactică asociată cu metformin se intensifică cu gradul de afectare al funcției renale, de aceea, concentrațiile serice de creatinină trebuie determinate cu regularitate: cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală, cel puțin de două până la patru ori pe an la pacienții cu valori ale creatininei serice la sau peste limita superioară a valorilor normale și la pacienții vârstnici.

VI. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptin va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați (medicina internă, medicina de familie) în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate.+

ANEXA nr 24

După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 186, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.187 cod (A10BD10); DCI COMBINAȚII (SAXAGLIPTINUM+METFORMINUM) - concentrația 2,5mg/1000mg), cu următorul cuprins:

“I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Combinația (saxagliptina+metformin) este indicată la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu T2DM în vederea ameliorării controlului glicemic la cei inadecvat controlați cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei

care sunt deja tratați cu combinația de saxagliptin și metformin sub formă de comprimate separate.

II. Doze și mod de administrare

Doza din combinația (saxagliptina+metformin) trebuie să asigure doza de saxagliptin 2,5 mg de două ori pe zi (o doză zilnică totală de 5 mg).

III. Monitorizarea tratamentului

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, antecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP4, cetoacidoză diabetică, pre-comă diabetică, insuficiență renală moderată și severă (clearance al creatininei < 60 ml/min), condiții medicale acute cu potențial de afectare a funcției renale (deshidratare, infecție severă, șoc), suferință acută sau cronică ce poate determina hipoxie tisulară, insuficiență hepatică, intoxicație acută cu alcool etilic, alcoolism, alergie.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale. Combinația (saxagliptina+metformin) nu trebuie utilizată la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Pancreatită. După punerea pe piață a saxagliptinului s-au raportat spontan cazuri de reacții adverse de tipul pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală persistentă, severă.

Insuficiență renală. Deoarece metforminul este excretat renal, concentrațiile serice de creatinină trebuie determinate în mod regulat: cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală și de cel puțin două până la patru ori pe an la pacienții cu concentrații plasmatice ale creatininei la sau peste limita superioară a normalului și la pacienții vârstnici. Este recomandat ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă. Saxagliptinul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă și nu este recomandat utilizarea la pacienții cu boală renală în stadiul terminal.

VI. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptin va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate

iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați (medicina internă, medicina de familie) în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate.+

ANEXA nr 25

După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 187, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.188 cod (R03AC18); DCI INDACATEROLUM, cu următorul cuprins:

Definiție

Bronhopneumonia obstructivă cronică se caracterizează prin obstrucția căilor aeriene care este de regulă progresivă, nu este complet reversibilă și nu se modifică marcat în decursul mai multor luni.

1. Indicații:

Indacaterolum este indicat ca tratament bronhodilatator de întreținere, pentru ameliorarea simptomelor la pacienții adulți cu boală pulmonară obstructivă cronică

2. Criterii de includere a pacienților

Diagnosticul de bronhopneumonie cronică obstructivă

1. Clinic

a. Tuse

- cronică : minim trei luni pe an, doi ani consecutiv = diagnostic de bronșită cronică ,
- deseori productivă , cu sput mucoasă și uneori mucopurulent
- predominant matinal ("toaleta bronșică ")

b. - Dispnee

- simptomul central în BPOC
- apare inițial la eforturi mari: alergat, cărat greu și mari, muncă fizică grea;
- pacientul nu mai poate face aceleași eforturi ca persoanele de aceeași vârstă cu el

c. Examenul fizic

- obezitate sau hipoponderalitate
- semne de obstrucție: expir prelungit (durata auscultatorie a expirului este egală sau mai lungă decât a inspirului), raluri sibilante și ronflante, expir cu buzele umezite
- semne de hiperinflație: torace "în butoi" (diametru anteroposterior mărit),
- hipersonoritate la percusie, diminuarea murmurului vezicular, atenuarea zgomotelor cardiace
- semne de cord pulmonar cronic: galop drept, edeme gambiere (până la anasarca),
- hepatomegalie de stază , jugulare turgescente
- semne de insuficiență respiratorie: cianoză centrală , flapping tremor, alterarea stării de conștiință

2. Spirometric.

Obstrucția căilor aeriene este definită ca:

- VEMS < 80% din valoarea prezis si
 - VEMS/CVF < 70% din valoarea prezis
- VEMS - volum expirator maxim în prima secundă
 CVF - capacitate vitală forată

3. Inițierea tratamentului și doze

Indacaterolum este indicat ca tratament bronhodilatator de întreținere. Întrucât schema terapeutică cu indacaterolum este mai ieftină decât cea cu tiotropiu, la pacienții naivi care nu au fost tratați anteriori cu beta2 adrenergice și antimuscarinice cu durată foarte lungă de acțiune, tratamentul se inițiază cu indacaterolum, iar doza recomandată reprezintă inhalarea conținutului unei capsule de 150 micrograme, o dată pe zi, utilizând inhalatorul. Doza trebuie crescută numai la recomandarea medicului. O doză de 300 micrograme, o dată pe zi, este recomandată în special la pacienții cu BPOC sever. Doza maximă recomandată este de 300 micrograme, o dată pe zi.

4. Monitorizarea tratamentului

Se face pe baza semnelor clinice și spirometrie

5. Întreruperea tratamentului

- Apariția semnelor de hipersensibilitate: reacții alergice, angioedem (inclusive dificultăți la respirație sau înghițire, umflare a limbii, buzelor și feței), urticarie sau erupții cutanate
- Bronhospasm paradoxal
- Agravarea bolii
- Apariția efectelor sistemice.
- Apariția efectelor cardiovasculare: creșterea alurii ventriculare, a tensiunii arteriale, semne EKG (aplatizarea undei T, prelungirea intervalului QT, subdenivelarea segmentului QT)
- Hipokaliemie semnificativă care poate genera reacții cardiovasculare
- Hiperglicemie semnificativă în special la pacienții cu diabet zaharat.

6. Prescriptori

Inițierea se va face de către medicii din specialitatea pneumologie, alergologie, medicina internă iar continuarea se poate face și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală+

ANEXA nr 26

După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 188, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.189 cod (R03BB06); DCI GLICOPIRONIUM, cu următorul cuprins:

Definiție

Bronhopneumonia obstructivă cronică se caracterizează prin obstrucția căilor aeriene care este de regulă progresivă, nu este complet reversibilă și nu se modifică marcat în decursul mai multor luni.

II.Indicații:

Glicopironium este indicat ca tratament bronhodilatator de întreținere, pentru ameliorarea simptomelor la pacienții adulți cu boală pulmonară obstructivă cronică

III Criterii de includere a pacienților

Diagnosticul de bronhopneumonie cronică obstructivă

1. Clinic

a. Tuse

- cronic : minim trei luni pe an, doi ani consecutiv = diagnostic de bronșită cronică ,
- deseori productiv , cu sput mucoas și uneori mucopurulent
- predominant matinal ("toaleta bronșică ")

b. - Dispnee

- simptomul central în BPOC
- apare inițial la eforturi mari: alergat, cărat greutăți mari, muncă fizică grea;
- pacientul nu mai poate face aceleași eforturi ca persoanele de aceeași vârstă cu el

c. Examenul fizic

- obezitate sau hipoponderalitate
- semne de obstrucție: expir prelungit (durata auscultatorie a expirului este egală sau mai lungă decât a inspirului), raluri sibilante și ronflante, expir cu buzele umezite
- semne de hiperinflație: torace "în butoi" (diametru anteroposterior mărit),
- hipersonoritate la percusie, diminuarea murmurului vezicular, atenuarea zgomotelor cardiace
- semne de cord pulmonar cronic: galop drept, edeme gambaș (până la anasarca),
- hepatomegalie de stază , jugulare turgescente
- semne de insuficiență respiratorie: cianoză centrală , flapping tremor, alterarea stării de conștiență

2 . Spirometric.

Obstrucția căilor aeriene este definită ca:

- $VEMS < 80\%$ din valoarea prezisă și
 - $VEMS/CVF < 70\%$ din valoarea prezisă
- VEMS - volum expirator maxim în prima secundă
CVF - capacitate vitală forțată

IV Inițierea tratamentului și doze

Glicopironiu este indicat ca tratament bronhodilatator de întreținere. Întrucât schema terapeutică cu glicopironiu este mai ieftină decât cea cu tiotropiu, la pacienții naivi care nu au fost tratați anteriori cu antimuscarinice cu durată foarte lungă de acțiune, tratamentul se inițiază cu glicopironiu, iar doza recomandată constă în inhalarea conținutului unei capsule, o dată pe zi, utilizând inhalatorul.

V Monitorizarea tratamentului

Se face pe baza semnelor clinice și spirometrie

VI Întreruperea tratamentului

- Apari ia semnelor de hipersensibilitate: reac ii alergice, angioedem (inclusive dificult i la respira ie sau inghi ire, umflare a limbii, buzelor i fe ei), urticarie sau erup ii cutanate
- Bronhospasm paradoxal
- Efecte anticolinergice

VII Prescriptori

Initierea se va face de catre medicii din specialitatea pneumologie, alergologie, medicina interna iar continuarea se poate face i de c tre medicul de familie în dozele i pe durata recomandat în scrisoarea medical+

ANEXA nr 27

După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 189, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.190 cod (B03XA03); DCI METOXY-POLYETHYLENE GLYCOL EPOETIN BETA, cu următorul cuprins:

Indica ii

Tratamentul anemiei (hemoglobin sub 11g/dL) din Boala cronic de rinichi, atât la pacien ii în faza predializ cât i la pacien ii supu i dializei dac au fost excluse alte cauze ale anemiei i a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoiez (ferritin seric peste 200 ng/mL i indice de saturare a transferinei peste 20%).

Tratament

Obiectivul tratamentului

Obiectivul tratamentului este men inerea hemoglobinei pacientului între 10 i 12g/dL, pentru a reduce simptomatologia asociat anemiei, a evita transfuziile, minimalizând în acela i timp riscul reac iilor adverse (accident vascular cerebral, tromboza c ii de abord vascular).

Doze

1. Doza ini ial

- la pacien ii in faza predializ doza recomandat este de 1,2 micrograme/kg, administrat o dat pe lun în injec ie unic subcutanat sau 0.6 mcg/kg odat la dou s pt mâni în injec ie unic intravenoas sau subcutanat
- la pacien ii dializa i 0.6 mcg/kg odat la dou s pt mâni (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), în injec ie unic intravenoas sau subcutanat

Ajustarea dozei se face în func ie de valorile hemoglobinei determinate din dou în dou s pt mâni, pân la atingerea hemoglobinei int , dar nu mai frecvent de o dat pe lun :

- dac Hb cre te cu mai mult de 1g/dL la 2 s pt mâni sau valoarea Hb se apropie de 12 g/dl (7,45 mmol/l), se reduce doza cu 25%;
- dac Hb cre te cu mai pu in de 0,5g/dL la 2 s pt mâni, se cre te doza cu 25%;

- c. dac Hb cre te cu 0,5-1g/dL la 2 s pt mâni, doza de ASE(agenti de stimulare a eritropoezei) nu se modific .

2. Dup atingerea Hb int , doza de metoxipolietilenglicol epoietin beta se reduce cu 25% pe lun pân la doza de între inere, respectiv doza minim care asigur men inerea nivelului int al Hb . Administrarea se face pe cale subcutantat sau intravenoas , o dat la dou s pt mâni sau subcutanat o dat pe lun . La pacien ii trata i o dat la fiecare 2 s pt mâni, a c ror valoare a hemoglobinei este de peste 10 g/d (6,21 mmol/l), se poate administra MPGE o dat pe lun , în doz de 2 ori mai mare decât doza administrat anterior o dat la fiecare 2 s pt mâni.

Doza de între inere este continuat nedefinit, atât timp cât hemoglobina se men ine între 11-12g/dL. Tratamentul cu MPGE este întrerupt dac :

- d. media ultimelor trei determin ri lunare ale hemoglobinei la bolnavi trata i cu metoxipolietilenglicol epoietin beta este mai mare de 13,5g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;
- e. este diagnosticat anemie aplazic asociat epoetin: anemie sever (sc derea brusc a hemoglobinei 0,5-1g/dL pe s pt mân , neexplicat , în pofida continu rii tratamentului cu ASE sau necesitatea administr rii a 1-2 unit i de mas eritrocitar pentru men inerea nivelului Hb), hiporegenerativ (sc derea num rului de reticulocite sub 10 x 10⁹/L) i hipoplazie sau aplazie exclusiv a seriei ro ii (sub 5% eritrobla ti, f r infiltrare la examenul m duvei osoase, celularitate medular normal , cu dovada bloc rii matur rii precursorilor seriei ro ii) i eviden ierea anticorpilor serici blocan i anti-eritropoietin .

Monitorizare

1. Hemoglobina trebuie monitorizat la dou s pt mâni pân la atingerea dozei de între inere i lunar dup stabilirea dozei de între inere.
2. Indicele de saturare a transferinei i feritina seric trebuie monitorizate la trei luni, pe toat durata tratamentului cu metoxipolietilenglicol epoetinum beta.

Prescriptori

Medici din specialitatea nefrologie.+

ANEXA nr 28

După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 190, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.191 cod (B03XA03); DCI EPOETINUM ZETA, cu următorul cuprins:

“Indicații

1. Tratamentul anemiei (hemoglobin sub 11g/dL) din Boala cronic de rinichi, atat la pacien ii în faza predializ cât i la pacien ii supu i dializei, dac au fost excluse alte cauze ale anemiei i a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoiez (feritin seric peste 200 ng/mL i indice de saturare a transferinei peste 20%) .

Tratament

Obiectivul tratamentului

Obiectivul tratamentului este menținerea hemoglobinei pacientului între 10 și 12g/dL, pentru a reduce simptomatologia asociată anemiei, a evita transfuziile, minimalizând în același timp, riscul reacțiilor adverse (accident vascular cerebral, tromboza caviilor de abord vascular).

Doze

Doza inițială

Este de 50 UI/kg de 3 ori pe săptămână, subcutanat sau intravenos la bolnavii hemodializați și la cei predializați, și de 50 UI/kg de 2 ori pe săptămână la bolnavii dializați peritoneal.

Ajustarea dozei inițiale

Se face în funcție de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei țintă:

1. dacă Hb crește cu mai mult de 1g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 50%;
2. dacă Hb crește cu mai puțin de 0,5g/dL la 2 săptămâni, se crește doza cu 50%;
3. dacă Hb crește cu 0,5-1g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.

Doza maximă nu trebuie să depășească 200 UI/kg de 3 ori pe săptămână.

Doza de întreținere

După atingerea Hb țintă, doza de ASE trebuie redusă până la doza de întreținere, respectiv doza minimă care asigură menținerea nivelului țintă al Hb, administrat subcutanat sau intravenos.

Doza săptămânală totală recomandată este între 75 și 300 UI/kg pentru bolnavii hemodializați.

Pentru bolnavii dializați peritoneal, doza recomandată este între 25 și 50 UI/kg de 2 ori pe săptămână în 2 doze egale.

Pentru bolnavii predializați, doza maximă nu trebuie să depășească 150 UI/kg de 3 ori pe săptămână, 240 UI/kg (până la un maxim de 20000UI) o dată pe săptămână sau 480 UI/kg (până la un maxim de 40000UI) o dată la 2 săptămâni.

Doza de întreținere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menține între 11-12g/dL.

Tratamentul cu epoetinum zeta este întrerupt dacă:

1. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavii tratați cu epoetinum zeta este mai mare de 13,5g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;
2. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5-1g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1-2 unități de masă

eritrocitar pentru menținerea nivelului Hb), hiporegenerativ (scăderea numărului de reticulocite sub $10 \times 10^9/L$) și hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roșii (sub 5% eritroblaste, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roșii) și evidențierea anticorpilor serici blocați anti-eritropoietin.

Monitorizare

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreținere și lunar după stabilirea dozei de întreținere.
2. Indicele de saturare a transferinei și feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu epoetin.

Prescriptori

Medici din specialitatea nefrologie ‰