**ORDIN Nr. 564/499/2021 din 4 mai 2021 - Partea a III-a**

**pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, şi a normelor metodologice privind implementarea acestora**

*Text în vigoare începând cu data de 15 martie 2024*

*Text actualizat prin produsul informatic legislativ LEX EXPERT în baza actelor normative modificatoare, publicate în Monitorul Oficial al României, Partea I, până la 15 martie 2024.*

***Act de bază***

**#B**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 474 bis din 6 mai 2021*

***Acte modificatoare***

**#M17**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1386/292/2024*

**#M16**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 4335/1269/2023*

**#M15**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 3987/1156/2023*

**#M14**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 3278/804/2023*

**#M13**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 3241/800/2023*

**#M12**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1837/447/2023*

**#M11**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 689/157/2023*

**#M10**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 3723/1004/2022*

**#M9**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 3322/909/2022*

**#M8**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 2349/517/2022*

**#M7**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1724/442/2022*

**#M6**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1462/347/2022*

**#M5**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1206/233/2022*

**#M4**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 702/133/2022*

**#M3**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 188/64/2022*

**#M2**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1667/813/2021*

**#M1**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1098/647/2021*

*Modificările şi completările efectuate prin actele normative enumerate mai sus sunt scrise cu font italic. În faţa fiecărei modificări sau completări este indicat actul normativ care a efectuat modificarea sau completarea respectivă, în forma* ***#M1****,* ***#M2*** *etc.*

**#CIN**

***NOTĂ:***

*Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021, precum şi partea I a anexei nr. 1 se găsesc în Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 - Partea I, iar partea a II-a a anexei nr. 1 se găseşte în Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 - Partea a II-a.*

**#M13**

ANEXA 1

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 300 cod (A10AE56): DCI COMBINAŢII INSULINUM DEGLUDEC + LIRAGLUTIDUM***

***I. Indicaţie terapeutică:***

*Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum este indicată la adulţi, pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 insuficient controlat, pentru a îmbunătăţi controlul glicemic, ca adjuvant dietei şi exerciţiului fizic, în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat.*

***II. Criterii de includere în tratamentul specific***

*În asociere cu metformină (când este tolerată şi/sau nu este contraindicată), cu sau fără inhibitori ai cotransportorului de sodiu-glucoză 2 (SGLT2), pioglitazone sau sulfonilureice, insulină rapidă, pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2, la adulţi, necontrolaţi sub terapia anterioară pentru a îmbunătăţi controlul glicemic, pacienţi cărora:*

*• li s-a administrat anterior medicaţie antidiabetică orală;*

*• li s-a administrat anterior insulină şi/sau agonist de receptor de GLP1, sub formă de injecţii separate sau în combinaţie fixă, cu sau fără antidiabetice orale.*

***III. Tratament***

*Combinaţii Insulinum Degludec + Liraglutidum se administrează o dată pe zi prin injecţie subcutanată, în trepte de doză. O treaptă de doză conţine insulină degludec 1 unitate şi liraglutid 0,036 mg. Stiloul injector (pen) preumplut poate administra între 1 şi 50 de trepte de doză, în paşi de o treaptă de doză. Doza maximă zilnică este de 50 de trepte de doză (insulină degludec 50 unităţi şi liraglutid 1,8 mg).*

*Doza trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, şi se ajustează treptat, în funcţie de necesarul de insulină al pacientului. Doza de liraglutid este crescută sau scăzută odată cu doza de insulină degludec. Se administrează subcutanat, respectând acelaşi moment al zilei.*

*a) Doza iniţială*

*La pacienţii aflaţi pe terapie antidiabetică orală (Metformin, Pioglitazona, Sulfonilureice, Inhibitori de SGLT2) se iniţiază şi se titrează ţinând cont de valoarea glicemiei bazale. Doza zilnică recomandată pentru iniţierea tratamentului este de 10 unităţi (10 trepte de doză) urmată de ajustări individuale ale dozei.*

*• Se va titra doza de insulină degludec pentru atingerea obiectivelor glicemice.*

*• Se va avea în vedere riscul de hipoglicemie la cei trataţi cu sulfonilureice. Se va întrerupe tratamentul cu inhibitori de DPP4 şi analog de GLP1 atunci când se iniţiază tratamentul cu Combinaţia Insulina Degludec + Liraglutidum.*

*Doza maximă zilnică de Xultophy este de 50 de trepte de doză (insulină degludec 50 unităţi şi liraglutid 1,8 mg). Contorul de dozare de pe stiloul injector (pen) indică numărul de trepte de doză.*

*b) La pacienţii aflaţi pe terapie cu insulină*

*Tratamentul cu insulină bazală, cu agonistul receptorului pentru peptidul 1 asemănător glucagonului (glucagon like peptide-1 (GLP-1)) sau cu inhibitor al DPP4, trebuie întrerupt înainte de iniţierea administrării de Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum.*

*• Tratamentul cu o altă insulină bazală trebuie întrerupt înainte de începerea tratamentului cu Combinaţii Insulinum Degludec + Liraglutidum. La transferul de la orice alt tratament cu insulină care include o insulină bazală, doza iniţială de Combinaţii Insulinum Degludec + Liraglutidum recomandată este de 16 trepte de doză (insulină degludec 16 unităţi şi liraglutid 0,6 mg).*

*• Doza iniţială de Combinaţie Insulinum Degludec + Liraglutidum se bazează pe tratamentul antidiabetic anterior şi pe recomandarea de a nu depăşi doza iniţială recomandată pentru liraglutid de 0,6 mg.*

*c) La pacienţii aflaţi pe terapie cu alte antidiabetice non-insulinice*

*• Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum se poate asocia la tratamentul antidiabetic oral existent. Dacă se asociază Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum la tratamentul cu sulfoniluree, trebuie luată în considerare scăderea dozei de sulfoniluree*

*• Tratamentul cu agonişti de receptor GLP-1 trebuie întrerupt înainte de începerea tratamentului cu Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum. În cazul schimbării de la agonişti de receptor GLP-1, doza iniţială de Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum recomandată este de 16 trepte de doză (insulină degludec 16 unităţi şi liraglutid 0,6 mg). În cazul schimbării de la un agonist de receptor GLP-1 cu durată lungă de acţiune (de exemplu o doză pe săptămână), acţiunea prelungită trebuie luată în considerare. Tratamentul cu Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum trebuie iniţiat atunci când următoarea doză de agonist de receptor GLP-1 ar fi trebuit să fie administrată.*

***IV. Contraindicaţii***

*• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

***V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare:***

*Vârstnici (cu vârsta > 65 ani)*

*Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum poate fi utilizată la pacienţii vârstnici. Doza trebuie ajustată în mod individual, pe baza monitorizării glicemiei. La vârstnici, deteriorarea progresivă a funcţiei renale poate duce la scăderea constantă a necesarului de insulină. Experienţa terapeutică cu Combinaţii Insulinum Degludec + Liraglutidum la pacienţii cu vârsta >/= 75 ani este limitată.*

*Insuficienţă renală*

*Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum nu este recomandată la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal, deoarece nu există suficientă experienţă terapeutică privind utilizarea liraglutid. La pacienţii cu insuficienţă renală, necesarul de insulină poate fi diminuat ca urmare a scăderii metabolizării insulinei. La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă, care utilizează Combinaţii Insulinum Degludec + Liraglutidum pot fi necesare monitorizarea frecventă a glicemiei şi ajustarea dozei.*

*Insuficienţă hepatică*

*La pacienţii cu insuficienţă hepatică, necesarul de insulină poate fi diminuat, din cauza capacităţii diminuate de gluconeogeneză şi scăderii metabolizării insulinei. La pacienţii cu insuficienţă hepatică, pot fi necesare monitorizarea frecventă a glicemiei şi ajustarea dozei de Combinaţie Insulinum Degludec + Liraglutidum. Nu se recomandă folosirea la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (scor Child Pugh > 9).*

*Copii şi adolescenţi*

*La copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost efectuate studii cu Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum.*

*Sarcina*

*Atunci când pacienta intenţionează să rămână gravidă, precum şi în timpul sarcinii, nu se recomandă administrarea Combinaţiei Insulinum Degludec + Liraglutidum.*

*Alăptarea*

*Acest medicament nu trebuie utilizat în timpul alăptării.*

*Hipoglicemie*

*Hipoglicemia a fost reacţia adversă raportată cel mai frecvent în timpul tratamentului cu Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum.*

*Hipoglicemia poate apărea dacă doza de Combinaţie Insulinum Degludec + Liraglutidum este mai mare decât este necesar. Factorii care cresc susceptibilitatea la hipoglicemie impun monitorizarea deosebit de atentă şi pot necesita ajustarea dozei. Aceşti factori includ: - schimbarea zonei de injectare - îmbunătăţirea sensibilităţii la insulină (de exemplu prin îndepărtarea factorilor de stres) - activitate fizică neobişnuită, crescută sau prelungită - afecţiuni intercurente (de exemplu vărsături, diaree) - consum neadecvat de alimente - omiterea unor mese - consum de alcool etilic - anumite afecţiuni endocrine decompensate (de exemplu în hipotiroidism şi în insuficienţa glandei hipofizare anterioare sau adrenocorticale) - tratament concomitent cu anumite alte medicamente ca sulfonilureicele. Doza de Combinaţie Insulinum Degludec + Liraglutidum trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, şi se ajustează treptat, în funcţie de necesarul de insulină al pacientului.*

*Pancreatită acută*

*Utilizarea agoniştilor receptorilor pentru peptidul-1 asemănător glucagonului (glucagon like peptide 1 GLP-1) a fost asociată cu un risc de apariţie a pancreatitei acute. Pacienţii trebuie informaţi despre simptomele caracteristice ale pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. În cazul în care este suspectată pancreatită, trebuie întrerupt tratamentul cu Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum; dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, nu trebuie reînceput tratamentul. Este necesară prudenţă la pacienţii cu antecedente de pancreatită.*

*Afecţiuni gastro-intestinale severe*

*Utilizarea agoniştilor receptorilor GLP-1 se poate asocia cu reacţii adverse gastro-intestinale. Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum nu a fost studiat la pacienţii cu afecţiuni gastro-intestinale severe, inclusiv gastropareză severă şi, prin urmare, nu este recomandată utilizarea la această grupă de pacienţi.*

*Medicamente administrate concomitent*

*Întârzierea golirii gastrice, determinată de liraglutid, poate reduce viteza de absorbţie a medicamentelor administrate pe cale orală. Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum trebuie utilizată cu precauţie la pacienţii trataţi cu medicamente administrate pe cale orală care necesită o absorbţie gastro-intestinală rapidă.*

*Deshidratare*

*Pacienţii trataţi cu Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum trebuie sfătuiţi cu privire la riscul potenţial de deshidratare, ca urmare a reacţiilor adverse gastro-intestinale şi trebuie luate măsuri de precauţie pentru a se evita depleţia de lichide.*

*Reacţii la nivelul locului de injectare*

*Anumiţi pacienţi (1,7%) care urmează terapie care conţine insulină, inclusiv Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum, au prezentat eritem, edem local şi prurit la locul injectării. Este necesară evaluarea pentru decizia de schimbare a terapiei.*

*Pacienţii cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei*

***VI. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice***

*Pacientul va fi monitorizat de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale, gastrointestinale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune; paraclinic prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c, la iniţierea tratamentului, şi ulterior periodic.*

***VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului***

*Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu Combinaţiei Insulinum Degludec + Liraglutidum va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul diabetolog sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.*

***VIII. Prescriptori***

*Iniţierea, continuarea şi monitorizarea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competenţă/atestat în diabet conform prevederilor legale în vigoare.*

**#M5**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 301 cod (A10AD06): DCI COMBINAŢII INSULINUM DEGLUDEC + INSULINUM ASPART***

***I. Indicaţie terapeutică:***

*Combinaţia* ***Insulinum Degludec + Insulinum Aspart*** *este indicată pentru tratamentul diabetului zaharat la adulţi, adolescenţi şi copii de la vârsta de 2 ani.*

***II. Criterii de includere/excludere în tratamentul specific***

*1. Criterii de includere în tratament*

*• Pacienţi cu orice formă de diabet zaharat, cu vârsta peste 2 ani, la care este necesară iniţierea tratamentului cu insulina sau schimbarea schemei anterioare de insulină în vederea obţinerii controlului glicemic.*

*2. Criterii de excludere*

*• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

***III. Tratament***

*Combinaţia* ***Insulinum Degludec + Insulinum Aspart*** *este un produs pe bază de insulină solubilă, format din insulină degludec bazală şi insulină aspart, prandială, cu acţiune rapidă. 1 ml de soluţie conţine insulină degludec/insulină aspart \* 100 unităţi în raport 70/30 (echivalentul a 2,56 mg insulină degludec şi 1,05 mg insulină aspart).*

*Potenţa Combinaţiei* ***Insulinum Degludec + Insulinum Aspart*** *este exprimată în unităţi. O (1) unitate din această insulină corespunde la 1 unitate internaţională de insulină umană, 1 unitate de insulină glargin, 1 unitate de insulină detemir sau 1 unitate de insulină aspart bifazică.*

*Combinaţia* ***Insulinum Degludec + Insulinum Aspart*** *trebuie administrată în doze conform nevoilor individuale ale pacienţilor. Se recomandă ca ajustările de doze să se bazeze pe măsurătorile glicemiei efectuate în condiţii de repaus alimentar. Poate fi necesară ajustarea dozei în cazul în care pacienţii depun efort fizic crescut, îşi schimbă dieta uzuală sau în timpul bolilor concomitente.*

*Pacienţii cu diabet zaharat de tip 2*

*Combinaţia* ***Insulinum Degludec + Insulinum Aspart*** *poate fi administrată o dată sau de două ori pe zi la mesele principale, în monoterapie, în combinaţie cu medicamente antidiabetice orale, precum şi în combinaţie cu insulină bolus. Atunci când se utilizează Combinaţia* ***Insulinum Degludec + Insulinum Aspart*** *o dată pe zi, trebuie luată în considerare schimbarea la de două ori pe zi, atunci când sunt necesare doze mai mari, spre exemplu, pentru a evita hipoglicemia.*

*Doza se împarte conform nevoilor individuale ale pacienţilor şi se administrează împreună cu mesele principale.*

*Pacienţii cu diabet zaharat de tip 1*

*Combinaţia* ***Insulinum Degludec + Insulinum Aspart*** *poate fi administrată o dată pe zi în timpul mesei în asociere cu insuline cu acţiune scurtă/rapidă pentru mesele rămase.*

*Flexibilitate în alegerea momentului de administrare a dozei*

*Combinaţia* ***Insulinum Degludec + Insulinum Aspart*** *permite flexibilitate în ceea ce priveşte ora de administrare a insulinei, atâta timp cât este administrat la masa (mesele) principală(e).*

*a) Doza iniţială*

*Pacienţi cu diabet zaharat de tip 2*

*Doza totală zilnică recomandată pentru începerea tratamentului cu Combinaţia* ***Insulinum Degludec + Insulinum Aspart*** *este de 10 unităţi la mese, urmate de ajustări individuale ale dozei.*

*Pacienţi cu diabet zaharat de tip 1*

*Doza zilnică recomandată pentru începerea tratamentului cu Combinaţia* ***Insulinum Degludec + Insulinum Aspart*** *este de 60 - 70% din necesarul total zilnic de insulină.*

*Acest medicament trebuie utilizat o dată pe zi, la masă în combinaţie cu insulină cu acţiune scurtă/rapidă la mesele rămase, urmate de ajustări individuale ale dozei.*

*b) La pacienţii aflaţi pe terapie cu insulină*

*Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei în timpul trecerii şi în săptămânile următoare. Trebuie ajustate dozele şi momentul administrării insulinelor asociate cu acţiune rapidă sau cu durată scurtă de acţiune sau alte tratamente antidiabetice concomitente.*

*Pacienţi cu diabet zaharat de tip 2*

*• Pacienţii trataţi cu insulină bazală sau premixată administrată o dată pe zi, pot trece, la administrarea de Combinaţie* ***Insulinum Degludec + Insulinum Aspart*** *o dată sau de două ori pe zi, în raport 1:1 al unităţilor, prin administrarea unei doze totale de insulină identică cu cea a insulinei anterioare.*

*• Pacienţii trataţi cu insulină bazală sau premixată, administrată de mai multe ori pe zi, pot trece, la tratamentul cu Combinaţia* ***Insulinum Degludec + Insulinum Aspart****, cu administrare o dată sau de două ori pe zi, în raport 1:1 al unităţilor, prin administrarea unei doze totale de insulină identică cu cea a insulinei anterioare.*

*• Pacienţii care trec de la tratamentul cu insulină bazală/bolus la tratamentul cu Combinaţia* ***Insulinum Degludec + Insulinum Aspart*** *trebuie să-şi ajusteze doza în funcţie de necesităţile individuale. În general, pacienţii încep tratamentul cu acelaşi număr de unităţi folosit pentru insulina bazală.*

*Pacienţi cu diabet zaharat de tip 1*

*Doza recomandată pentru iniţierea tratamentului cu Combinaţia* ***Insulinum Degludec + Insulinum Aspart*** *este de 60 - 70% din necesarul total zilnic de insulină, în combinaţie cu insuline cu acţiune scurtă/rapidă administrate la celelalte mese, urmată de ajustări individuale ale dozei.*

***V. Contraindicaţii***

*• Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţii*

***V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare:***

*Vârstnici (cu vârsta > 65 ani)*

*Combinaţia* ***Insulinum Degludec + Insulinum Aspart*** *poate fi utilizat la vârstnici. Monitorizarea glicemiei trebuie intensificată şi doza ajustată în funcţie de necesităţile individuale.*

*Insuficienţă renală şi hepatică*

*Combinaţia Insulinum Degludec + Insulinum Aspart poate fi utilizată la pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică. Monitorizarea glicemiei trebuie intensificată şi doza ajustată în funcţie de necesităţile individuale*

*Copii şi adolescenţi*

*Nu există experienţă clinică privind utilizarea Combinaţiei Insulinum Degludec + Insulinum Aspart la copii cu vârsta sub 2 ani. Acest medicament poate fi utilizat la adolescenţi şi copii de la vârsta de 2 ani. Când se face trecerea de la o altă schemă de tratament cu insulină la Combinaţia Insulinum Degludec + Insulinum Aspart, trebuie avută în vedere scăderea dozei de insulină totale în funcţie de pacient, pentru a scădea la minim riscul de hipoglicemie.*

*Combinaţia Insulinum Degludec + Insulinum Aspart trebuie utilizată cu precauţie la copii în vârsta între 2 - 5 ani pentru că datele provenite din studiul clinic indică faptul că ar putea exista un risc mai mare de hipoglicemie severă la copiii din această grupă de vârstă.*

*Sarcina*

*Nu există experienţă clinică adecvată în ceea ce priveşte utilizarea Combinaţiei Insulinum Degludec + Insulinum Aspart la femeile gravide.*

*Alăptarea*

*Nu există experienţă clinică în ceea ce priveşte utilizarea Combinaţiei (Insulinum Degludec + Insulinum Aspart în perioada de alăptare.*

*Hipoglicemie*

*Hipoglicemia a fost reacţia adversă raportată cel mai frecvent în timpul tratamentului cu Combinaţia Insulinum Degludec + Insulinum Aspart.*

*Hipoglicemia poate apărea dacă doza de Combinaţie Insulinum Degludec + Insulinum Aspart este mai mare decât este necesar. Combinaţia Insulinum Degludec + Insulinum Aspart poate fi asociată cu o incidenţă mai mare a hipoglicemiei severe comparativ cu schema bazal-bolus la copii şi adolescenţi, în special la copiii cu vârste între 2 şi 5 ani. Factorii care cresc susceptibilitatea la hipoglicemie impun monitorizarea deosebit de atentă şi pot necesita ajustarea dozei. Aceşti factori includ: - schimbarea zonei de injectare - îmbunătăţirea sensibilităţii la insulină (de exemplu prin îndepărtarea factorilor de stres) - activitate fizică neobişnuită, crescută sau prelungită - afecţiuni intercurente (de exemplu vărsături, diaree) - consum neadecvat de alimente - omiterea unor mese - consum de alcool etilic - anumite afecţiuni endocrine decompensate (de exemplu în hipotiroidism şi în insuficienţa glandei hipofizare anterioare sau adrenocorticale) - tratament concomitent cu anumite alte medicamente ca sulfonilureicele. Doza de Combinaţie Insulinum Degludec + Insulinum Aspart trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, şi se ajustează treptat, în funcţie de necesarul de insulină al pacientului.*

*Hiperglicemie*

*Folosirea unor doze inadecvate şi/sau întreruperea tratamentului cu Combinaţia Insulinum Degludec + Insulinum Aspart la pacienţii care necesită administrarea de insulină pot cauza hiperglicemie şi, potenţial, cetoacidoză diabetică. Afecţiunile concomitente, în special infecţiile, pot conduce la hiperglicemie şi, prin urmare, la un necesar crescut de insulină.*

*Reacţii la nivelul locului de injectare*

*La pacienţii trataţi cu Combinaţia Insulinum Degludec + Insulinum Aspart au apărut reacţii la nivelul locului de administrare (incluzând hematom la locul de injectare, durere, hemoragie, eritem, noduli, umflătură, decolorare, prurit, căldură locală şi tumefiere la nivelul locului de administrare). De obicei, aceste reacţii sunt uşoare şi tranzitorii şi dispar în mod normal în timpul tratamentului care va fi continuat.*

***VI. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice***

*Pacientul va fi monitorizat de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale, sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune; paraclinic prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c, la iniţierea tratamentului, şi ulterior periodic.*

***VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului***

*Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu Combinaţia* ***Insulinum Degludec + Insulinum Aspart*** *va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.*

***VIII. Prescriptori***

*Iniţierea, continuarea şi monitorizarea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competenţă în diabet conform prevederilor legale în vigoare.*

**#M5**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 302 cod (A10BD20): DCI COMBINAŢII EMPAGLIFLOZINUM + METFORMINUM***

***I. Indicaţia terapeutică***

*Combinaţia Empagliflozinum + Metforminum (5 mg/1000 mg şi 12,5 mg/1000 mg) este indicată în tratamentul adulţilor cu diabet zaharat de tip 2, ca terapie adăugată la dietă şi exerciţiu fizic la pacienţi controlaţi insuficient cu terapiile anterioare, inclusiv cu insulină.*

***II. Criterii de includere/excludere***

*1. Criterii de includere în tratament*

*• pacienţi controlaţi insuficient numai cu doza maximă tolerată de metformină;*

*• în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat, la pacienţi controlaţi insuficient cu metformină şi aceste medicamente;*

*• pacienţi cărora li s-a administrat deja o asociere de empagliflozin şi metformină sub formă de comprimate separate.*

*2. Criterii de excludere*

*• pacienţi cu diabet zaharat de tip 1.*

*• hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;*

*• orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică);*

*• insuficienţă renală severă (RFGe < 30 ml/min/1,73 m2);*

*• afecţiuni acute cu risc posibil de alterare a funcţiei renale, cum sunt: deshidratare, infecţie severă, şoc;*

*• afecţiuni care pot provoca hipoxie tisulară (în special afecţiune acută sau agravarea unei afecţiuni cronice), cum sunt: insuficienţă cardiacă decompensată, insuficienţă respiratorie, şoc;*

*• insuficienţă hepatică, intoxicaţie etanolică acută, alcoolism.*

***III. Tratament***

*Mod de administrare*

*Combinaţia Empagliflozinum + Metforminum trebuie administrat de două ori pe zi, împreună cu alimente. Toţi pacienţii trebuie să îşi continue regimul dietetic sau dieta hipocalorică cu o distribuţie adecvată a aportului de carbohidraţi pe parcursul zilei.*

*Doze*

*a) Adulţi cu funcţie renală normală (RFGe >/= 90 ml/min/1,73 m2)*

*Doza recomandată este de un comprimat de două ori pe zi. Dozele trebuie individualizate în funcţie de schema terapeutică actuală a pacientului, eficacitate şi tolerabilitate în condiţiile administrării dozei zilnice recomandate de empagliflozin 10 mg sau 25 mg, fără a se depăşi doza zilnică maximă recomandată de metformină.*

*b) La pacienţi controlaţi insuficient cu metformină (fie în monoterapie, fie în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat)*

*La pacienţii controlaţi insuficient cu metformină în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat, doza iniţială recomandată de combinaţia Empagliflozinum + Metforminum trebuie să asigure o doză de empagliflozin de 5 mg de două ori pe zi (doză zilnică 10 mg) şi o doză de metformină similară dozei deja administrate. La pacienţii care tolerează o doză zilnică totală de empagliflozin 10 mg şi care necesită un control glicemic mai strict, doza poate fi crescută până la o doză zilnică totală de empagliflozin 25 mg.*

*Când combinaţia Empagliflozinum + Metforminum este utilizat în asociere cu o sulfoniluree şi/sau cu insulină, poate fi necesară o doză mai mică de sulfoniluree şi/sau de insulină, pentru a reduce riscul de hipoglicemie.*

*c) Pentru pacienţii care trec de la administrarea de comprimate separate de empagliflozin şi metformină*

*Pacienţilor care trec de la tratamentul cu comprimate separate de empagliflozin (doză zilnică totală de 10 mg sau 25 mg) şi metformină la terapia combinată Empagliflozinum + Metforminum trebuie să li se administreze aceeaşi doză zilnică de empagliflozin şi metformină care a fost utilizată anterior sau doza de metformină cea mai apropiată din punct de vedere terapeutic.*

*Grupe speciale de pacienţi*

*Insuficienţă renală*

*Eficacitatea în ceea ce priveşte controlul glicemic a empagliflozinului este dependentă de funcţia renală. Pentru reducerea riscului cardiovascular în cazul utilizării ca tratament adăugat la terapia standard, trebuie utilizată o doză de empagliflozin 10 mg pe zi la pacienţii care prezintă RFGe sub 60 ml/minut şi 1,73 m2. Întrucât eficacitatea în ceea ce priveşte reducerea glicemiei a empagliflozinului este scăzută la pacienţii cu insuficienţă renală moderată şi probabil absentă la pacienţii cu insuficienţă renală severă, în cazul în care este necesar un control glicemic suplimentar, trebuie avută în vedere adăugarea altor medicamente antihiperglicemice.*

*Dozele pentru pacienţii cu insuficienţă renală*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***RFGe*** *|* ***Metformină*** *|* ***Empagliflozin*** *|*

*|* ***[ml/min/*** *| | |*

*|* ***1,73 m2] sau*** *| | |*

*|* ***ClCr [ml/minut]****| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| >/= 60 | Doza maximă zilnică este | Se iniţiază tratamentul |*

*| | de 3000 mg. Poate fi | cu doza de 10 mg. La |*

*| | avută în vedere reducerea| pacienţii care tolerează|*

*| | dozei în asociere cu | doza de 10 mg şi care |*

*| | diminuarea funcţiei | necesită control |*

*| | renale. | glicemic suplimentar, |*

*| | | doza poate fi crescută |*

*| | | la 25 mg. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 45 până la < 60| Doza maximă zilnică este | Se iniţiază tratamentul |*

*| | de 2000 mg. Doza iniţială| cu doza de 10 mg.\*a) Se |*

*| | este de cel mult jumătate| continuă cu doza de 10 |*

*| | din doza maximă. | mg la pacienţii care iau|*

*| | | deja empagliflozin. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 30 până la < 45| Doza maximă zilnică este | Se iniţiază tratamentul |*

*| | de 1000 mg. Doza iniţială| cu doza de 10 mg.\*a) Se |*

*| | este de cel mult jumătate| continuă cu doza de 10 |*

*| | din doza maximă. | mg la pacienţii care iau|*

*| | | deja empagliflozin.\*a) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| < 30 | Metformina este | Empagliflozin nu este |*

*| | contraindicată. | recomandat. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*a) pacienţi cu diabet zaharat de tip 2 şi boală cardiovasculară diagnosticată*

*RFGe trebuie evaluată înainte de iniţierea tratamentului şi cel puţin anual după aceea. La pacienţii cu risc crescut de evoluţie ulterioară a insuficienţei renale şi la vârstnici, funcţia renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu o dată la 3 - 6 luni sau înainte de începerea tratamentului concomitent cu orice alt medicament care poate avea impact negativ asupra funcţiei renale.*

*Dacă nu este disponibilă o concentraţie adecvată de Empagliflozinum + Metforminum, în locul combinaţiei în doză fixă trebuie utilizate monocomponentele individuale.*

***IV. Contraindicaţii***

*• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;*

*• Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică);*

*• Insuficienţă renală severă (RFGe < 30 ml/min/1,73 m2);*

*• Afecţiuni acute cu risc posibil de alterare a funcţiei renale, cum sunt: deshidratare, infecţie severă, şoc;*

*• Afecţiuni care pot provoca hipoxie tisulară (în special afecţiune acută sau agravarea unei afecţiuni cronice), cum sunt: insuficienţă cardiacă decompensată, insuficienţă respiratorie, şoc;*

*• Insuficienţă hepatică, intoxicaţie etanolică acută, alcoolism.*

***V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

*Acidoză lactică*

*În caz de deshidratare (diaree severă sau vărsături, febră sau aport redus de lichide), administrarea Combinaţiei Empagliflozinum + Metforminum trebuie întreruptă temporar şi se recomandă contactarea medicului.*

*Cetoacidoză diabetică (CAD)*

*Pacienţii trebuie evaluaţi imediat pentru cetoacidoză dacă prezintă simptome specifice CAD, indiferent de concentraţia glucozei în sânge. La pacienţii la care se suspectează sau este diagnosticată prezenţa CAD, tratamentul cu empagliflozin trebuie întrerupt imediat.*

*Intervenţii chirurgicale majore sau afecţiuni medicale acute grave*

*Tratamentul trebuie întrerupt la pacienţii care au fost spitalizaţi pentru intervenţii chirurgicale majore sau afecţiuni medicale acute grave. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea cetonelor. Tratamentul cu empagliflozin poate fi reînceput când valorile cetonelor s-au normalizat şi starea pacientului a fost stabilizată.*

*Administrarea de substanţe de contrast iodate*

*Administrarea metforminei/combinaţiei cu metformină trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică cu substanţe de contrast iodate sau la momentul acesteia şi nu trebuie reluată decât la cel puţin 48 ore după procedură, cu condiţia ca funcţia renală să fi fost reevaluată şi să se fi constatat că este stabilă.*

*Funcţia cardiacă*

*La pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică stabilă, combinaţia Empagliflozinum + Metforminum poate fi utilizat cu condiţia monitorizării regulate a funcţiei cardiace şi funcţiei renale. În cazul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă acută şi instabilă, Synjardy este contraindicat din cauza componentei metformină.*

*Risc de depleţie volemică*

*Se impune prudenţă la pacienţii la care o scădere a tensiunii arteriale indusă de empagliflozin ar putea prezenta un risc, cum sunt pacienţii cu boală cardiovasculară cunoscută, pacienţii cu tratament antihipertensiv (mai ales cu diuretice de ansă) şi antecedente de hipotensiune arterială şi pacienţii cu vârsta de 75 ani şi peste.*

*În cazul în care pacienţii cărora li se administrează, combinaţia Empagliflozinum + Metforminum şi prezintă afecţiuni care pot duce la pierderi de lichide (de exemplu tulburări gastro-intestinale), se recomandă monitorizarea atentă a volemiei şi a electroliţilor. Până la corectarea pierderii de lichide, se va avea în vedere întreruperea temporară a tratamentului cu combinaţia Empagliflozinum + Metforminum.*

*Infecţii ale căilor urinare*

*Excreţia urinară a glucozei se poate asocia cu un risc crescut de infecţii ale tractului urinar; de aceea, întreruperea temporară a tratamentului trebuie luată în considerare atunci când se tratează pielonefrita sau urosepsisul.*

*Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)*

*În cazul în care există suspiciunea de gangrenă Fournier, se va întrerupe administrarea combinaţiei Empagliflozinum + Metforminum şi se va institui imediat tratament (inclusiv antibiotice şi debridare chirurgicală).*

*Vârstnici*

*Din cauza mecanismului de acţiune, scăderea funcţiei renale va determina o scădere a eficacităţii empagliflozinului asupra glicemiei; la pacienţii vârstnici combinaţia Empagliflozinum + Metforminum trebuie utilizată cu precauţie.*

*Sarcina*

*Atunci când pacienta intenţionează să rămână gravidă, precum şi în timpul sarcinii, nu se recomandă administrarea combinaţiei Empagliflozinum + Metforminum.*

*Alăptarea*

*Acest medicament nu trebuie utilizat în timpul alăptării.*

*Copii şi adolescenţi*

*Siguranţa şi eficacitatea combinaţiei Empagliflozinum + Metforminum la copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 0 şi 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.*

***VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice***

*- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici şi paraclinici;*

*- clinic: toleranţă individuală, semne/simptome de reacţie alergică - paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală şi postprandială în funcţie de fiecare caz în parte), HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, parametrii funcţiei renale înainte de iniţierea tratamentului şi periodic ulterior.*

***VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului***

*Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu Empagliflozinum + Metforminum va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.*

***VIII. Prescriptori***

*Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet în baza protocolului terapeutic şi al ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

**#M5**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 303 cod (A10BD24): DCI COMBINAŢII ERTUGLIFLOZINUM + SITAGLIPTINUM***

***I. Indicaţia terapeutică***

*Combinaţia Ertugliflozin + Sitagliptin (****5 mg/100 mg şi 15 mg/100 mg****) este indicată la adulţi cu vârsta de 18 ani şi peste, diagnosticaţi cu diabet zaharat de tip 2, ca adjuvant la dietă şi exerciţiu fizic, pentru îmbunătăţirea controlului glicemic, atunci când utilizarea metforminului şi a sitagliptinei nu asigură un control glicemic adecvat.*

*Combinaţia Ertugliflozin + Sitagliptin (****5 mg/100 mg şi 15 mg/100 mg****) este indicată la adulţi cu vârsta de 18 ani şi peste, diagnosticaţi cu diabet zaharat de tip 2, ca adjuvant la dietă şi exerciţiu fizic, pentru îmbunătăţirea controlului glicemic:*

*• atunci când utilizarea metforminului şi/sau a unei sulfoniluree (SU) şi a uneia dintre substanţele active ale Steglujan nu asigură un control glicemic adecvat.*

*• la pacienţii care sunt deja sub tratament cu asocierea dintre ertugliflozin şi sitagliptin, sub formă de comprimate separate*

***II. Criterii de includere/excludere***

***1. Criterii de includere în tratament***

*• La adulţi cu vârsta de 18 ani şi peste, diagnosticaţi cu diabet zaharat de tip 2, ca adjuvant la dietă şi exerciţiu fizic, pentru îmbunătăţirea controlului glicemic: atunci când utilizarea metforminului şi a sitagliptinei nu asigură un control glicemic adecvat*

***2. Criterii de excludere***

*• Pacienţi cu diabet zaharat de tip 1*

*• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*• Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică)*

*• Boala cronica de rinichi (RFGe < 45 ml/min/1,73 m2), dializă*

*• Afecţiuni acute medico-chirurgicale: deshidratare, infecţie severă, şoc*

*• Pancreatită acută*

*• Insuficienţă hepatică severă*

*• Sarcină, alăptare*

*• Copii, adolescenţi*

***III. Tratament***

*Doza recomandată pentru iniţierea tratamentului combinaţiei ertugliflozin cu sitagliptin este de 5 mg/100 mg o dată pe zi. La pacienţii care tolerează doza de iniţiere, aceasta poate fi crescută pentru combinaţia ertugliflozin 15 mg/sitagliptin 100 mg, o dată pe zi, dacă este necesar un control glicemic suplimentar. La iniţierea combinaţiei ertugliflozin cu sitagliptin se va întrerupe administrarea separată a ertugliflozinei şi/sau a sitagliptinei.*

*La pacienţii cu depleţie volemică se recomandă corectarea acestei afecţiuni înainte de iniţierea tratamentului cu combinaţia ertugliflozin + sitagliptin.*

*În cazul în care este omisă o doză, aceasta trebuie administrată imediat după ce pacientul îşi aminteşte. Pacienţii nu trebuie să utilizeze două doze din combinaţia ertugliflozin + sitagliptin în aceeaşi zi.*

*Mod de administrare*

*Combinaţia Ertugliflozin + Sitagliptin trebuie administrată oral o dată pe zi dimineaţa, cu sau fără alimente, indiferent de concentraţia recomandată.*

***IV. Contraindicaţii***

*Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţii produsului.*

***V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

*Pancreatită acută*

*Utilizarea inhibitorilor dipeptidil peptidazei-4 (DPP-4) a fost asociată cu riscul de a dezvolta pancreatită acută. Pacienţii trebuie informaţi despre simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. Dacă se suspectează pancreatita, administrarea Combinaţiei* ***Ertrugliflozinum + Sitagliptinum*** *şi alte medicamente posibil implicate trebuie întreruptă; dacă pancreatita acută este confirmată, tratamentul cu Combinaţia* ***Ertrugliflozinum + Sitagliptinum*** *nu trebuie reluat. Se recomandă prudenţă la pacienţii cu antecedente de pancreatită.*

*Hipotensiune arterială/Depleţie volemică*

*Ertugliflozin determină diureză osmotică, ceea ce este posibil să genereze depleţie volemică intravasculară. Este posibil ca după iniţierea tratamentului cu Combinaţia* ***Ertrugliflozinum + Sitagliptinum*** *să apară hipotensiune arterială simptomatică, în special la pacienţii cu disfuncţie renală (valori ale RFGe sub 60 ml/min/1,73 m2 sau ClCr sub 60 ml/min), la pacienţii vârstnici (>/= 65 ani), la pacienţii care utilizează diuretice sau la pacienţii aflaţi sub tratament cu medicamente antihipertensive cu antecedente de hipotensiune arterială. Înainte de iniţierea tratamentului cu Combinaţia* ***Ertrugliflozinum + Sitagliptinum****, trebuie evaluat statusul volemic şi corectat, dacă este cazul. După iniţierea tratamentului este necesară monitorizarea semnelor şi simptomelor. În cazul unor afecţiuni care pot determina pierdere de lichide (de exemplu, boli gastrointestinale), se recomandă monitorizarea atentă a statusului volemic.*

*Cetoacidoză diabetică*

*În studiile clinice şi studiile efectuate după punerea pe piaţă, la pacienţii trataţi cu inhibitori ai cotransportorului 2 pentru sodiu-glucoză, incluzând ertugliflozin, au fost raportate cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), incluzând cazuri potenţial letale şi letale. Nu se cunoaşte dacă cetoacidoza diabetică este mai probabil să apară la administrarea unor doze mai mari de ertugliflozin. Riscul de cetoacidoză diabetică trebuie avut în vedere în caz de simptome nespecifice, cum sunt greaţa, vărsăturile, anorexia, durerile abdominale, setea excesivă, dispneea, confuzia, fatigabilitatea neobişnuită sau somnolenţa. Pacienţii trebuie evaluaţi imediat pentru cetoacidoză dacă apar aceste simptome, indiferent de valoarea glicemiei. La pacienţii cu cetoacidoză diabetică suspectată sau diagnosticată, tratamentul cu Combinaţia* ***Ertrugliflozinum + Sitagliptinum*** *trebuie întrerupt imediat.*

*Înainte de iniţierea tratamentului cu Combinaţia* ***Ertrugliflozinum + Sitagliptinum****, trebuie avuţi în vedere factorii predispozanţi pentru cetoacidoză din antecedentele pacientului. Pacienţii care pot avea un risc crescut de cetoacidoză diabetică includ pacienţii cu rezervă scăzută de celule beta funcţionale (de exemplu, pacienţi cu diabet zaharat de tip 2 care prezintă concentraţii scăzute ale peptidului C sau diabet latent de cauză autoimună la adulţi (DLAI) sau pacienţii cu antecedente de pancreatită), pacienţii cu afecţiuni care determină un aport alimentar limitat sau deshidratare severă, pacienţii cărora li se reduc dozele de insulină şi pacienţii cu necesităţi crescute de insulină ca urmare a afecţiunilor medicale acute, a intervenţiilor chirurgicale sau a abuzului de alcool. Inhibitorii SGLT2 trebuie utilizaţi cu prudenţă la aceşti pacienţi. Reluarea tratamentului cu un inhibitor al SGLT2 la pacienţii cu cetoacidoză anterioară apărută pe parcursul tratamentului cu inhibitori ai SGLT2 nu este recomandată, cu excepţia cazului în care se identifică un alt factor declanşator clar şi se rezolvă.*

*Intervenţii chirurgicale majore sau afecţiuni medicale acute grave*

*Tratamentul trebuie întrerupt la pacienţii spitalizaţi pentru intervenţii chirurgicale majore sau afecţiuni medicale acute grave. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea cetonelor. Tratamentul poate fi reînceput când valorile cetonelor s-au normalizat şi starea pacientului a fost stabilizată.*

*Amputaţii la nivelul membrelor inferioare.*

*În studiile clinice de lungă durată efectuate la pacienţi cu diabet zaharat de tip 2, cu inhibitori ai SGLT2, a fost observată o creştere a numărului de cazuri de amputaţie la nivelul membrelor inferioare (în special la nivelul halucelui). Nu se cunoaşte dacă acesta este un efect de clasă. Este important ca pacienţii cu diabet zaharat să fie sfătuiţi cu privire la îngrijirea preventivă de rutină a piciorului.*

*Insuficienţă renală*

*Tratamentul nu trebuie iniţiat la pacienţii cu valori ale RFGe sub 45 ml/min/1,73 m2 sau ClCr sub 45 ml/min. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul persistenţei unor valori ale RFGe sub 45 ml/min/1,73 m2 sau persistenţei ClCr sub 45 ml/min, ca urmare a diminuării eficacităţii.*

*Infecţii genitale micotice*

*Tratamentul cu ertugliflozin determină creşterea riscului de infecţii genitale micotice. În studiile clinice efectuate cu inhibitori de SGLT2, la pacienţii cu antecedente de infecţii genitale micotice şi pacienţii de sex masculin necircumcişi au apărut, cu o probabilitate mai mare, infecţii genitale micotice. Pacienţii trebuie monitorizaţi şi trataţi corespunzător.*

*Infecţii ale tractului urinar*

*Excreţia glucozei în urină poate fi asociată cu un risc crescut de infecţii ale tractului urinar. În cazul tratării pielonefritei sau sepsisului de la nivelul tractului urinar trebuie luată în considerare întreruperea temporară a administrării ertugliflozin.*

*Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier), un eveniment rar, însă grav, care poate pune viaţa în pericol şi care necesită intervenţie chirurgicală urgentă şi tratament cu antibiotice. Pacienţii trebuie sfătuiţi să solicite asistenţă medicală în cazul în care se confruntă cu o combinaţie de simptome cum ar fi durere, sensibilitate, eritem sau tumefiere în zona genitală sau perineală, cu febră sau stare generală de rău. În cazul în care există suspiciunea de gangrenă Fournier, se va întrerupe administrarea şi se va institui imediat tratament (inclusiv antibiotice şi debridare chirurgicală).*

*Reacţii de hipersensibilitate: anafilaxie, angioedem şi afecţiuni cutanate exfoliative, inclusiv sindromul Stevens-Johnson. În cazul în care este suspectată o reacţie de hipersensibilitate, tratamentul trebuie întrerupt.*

*Pemfigoid bulos*

*În cazul în care este suspectată apariţia acestuia, administrarea trebuie întreruptă.*

*Pacienţi vârstnici cu vârsta de 65 ani şi peste trataţi cu ertugliflozin au prezentat o incidenţă mai mare a reacţiilor adverse asociate cu depleţia volemică, în comparaţie cu pacienţii mai tineri.*

*Copii şi adolescenţi*

*Siguranţa şi eficacitatea la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.*

*Sarcina, Alăptarea*

*Nu trebuie utilizat*

***VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice***

*Pacientul va fi monitorizat de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale, gastrointestinale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune; paraclinic prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c, la iniţierea tratamentului, şi ulterior periodic.*

*Monitorizarea funcţiei renale este recomandată după cum urmează:*

*- Înainte de iniţierea tratamentului cu Combinaţia Ertrugliflozinum + Sitagliptinum şi periodic pe parcursul tratamentului*

*- Mai frecvent la pacienţii cu valori ale RFGe sub 60 ml/min/1,73 m2 sau ClCr sub 60 ml/min.*

***VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului***

*Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu Combinaţia* ***Ertrugliflozinum + Sitagliptinum*** *va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.*

***VIII. Prescriptori***

*Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet în baza protocolului terapeutic şi al ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

**#M5**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 304 cod (A16AX09): DCI GLYCEROLI PHENYLBUTYRAS***

***I. Indicaţia terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum)***

*RAVICTI este indicat pentru utilizarea ca terapie adjuvantă pentru abordarea terapeutică cronică a pacienţilor cu tulburări ale ciclului ureei (TCU), inclusiv deficite de carbamil-fosfat-sintetază-I (CPS), ornitin-carbamiltransferază (OTC), argininosuccinat-sintetază (ASS), argininosuccinat-liază (ASL), arginază I (ARG) şi sindrom cu hiperornitinemie-hiperamoniemie-homocitrulinemie (HHH) cu deficit de ornitin-translocază, care nu pot fi controlate doar prin regim alimentar hipoproteic şi/sau suplimentare a aminoacizilor. RAVICTI trebuie utilizat în asociere cu regim alimentar hipoproteic şi, în unele cazuri, administrarea de suplimente alimentare (de exemplu aminoacizi esenţiali, arginină, citrulină, suplimente calorice fără proteine).*

***II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament***

***1. Criterii de includere în tratament***

*Pacienţi cu tulburări ale ciclului ureei (TCU) atât primară (boală congenitală de metabolism) cât şi secundară altei afecţiuni hepatice.*

*Prezentare clinică*

***Nou-născuţi:*** *letargie, vărsături, lipsă de dorinţă de a mânca lapte matern sau alte alimente bogate în proteine*

***Simptome de encefalopatie:*** *iritabilitate, stupoare, halucinaţii, iluzii şi comă, patologie psihiatrică, sindrom Reye (înalt sugestiv pentru boala congenitală de metabolism).*

***Simptome de criză hiperamoniemică:*** *tremor, convulsii, comă.*

***Funcţie neurologică/cognitivă afectată***

*Teste diagnostice de laborator*

*Amoniac, pH şi CO2, gaura anionică, glucoză, probe hepatice, cromatografie de aminoacizi în plasmă, acid orotic: amoniac ridicat alături de o glutamină crescută sugerează puternic un UCD.*

*Diagnostic diferenţial*

*Diagnosticul diferenţial este esenţial pentru stabilirea unui regim complet de tratament.*

***2. Criterii de excludere din tratament***

*Lipsa confirmării diagnosticului de tulburare de ciclu ureic*

*Pacientul confimat cu tulburări ale ciclului ureic dar a cărui afecţiune este controlată doar prin regim alimentar hipoproteic şi/sau suplimentare a aminoacizilor*

***III. Tratament (se va descrie dar fără a se limita la acestea: doze, mod de administrare, perioada de tratament, ajustare doze, etc.)***

*RAVICTI trebuie prescris de un medic cu experienţă în abordarea terapeutică a tulburărilor ciclului ureei.*

*Doze*

*RAVICTI trebuie utilizat în asociere cu regim alimentar hipoproteic şi, uneori, cu administrarea de suplimente alimentare (de exemplu aminoacizi esenţiali, arginină, citrulină, suplimente calorice fără proteine), în funcţie de aportul zilnic de proteine necesare creşterii şi dezvoltării.*

*Doza zilnică trebuie ajustată pentru fiecare pacient, în funcţie de toleranţa pacientului la proteine şi de aportul zilnic de proteine alimentare necesar.*

*Este posibil ca terapia cu RAVICTI să fie necesară pe tot parcursul vieţii, cu excepţia cazului în care se optează pentru transplant hepatic ortotopic.*

*Adulţi, adolescenţi şi copii*

*Doza recomandată pentru pacienţii care nu au mai utilizat acid fenilbutiric şi pentru pacienţii care trec de la administrarea de fenilbutirat de sodiu sau de la injecţie cu fenilacetat de sodiu/benzoat de sodiu la terapia cu RAVICTI este diferită.*

*Doza zilnică totală recomandată pentru RAVICTI se bazează pe aria suprafeţei corporale şi variază de la 4,5 ml/m2 şi zi până la 11,2 ml/m2 şi zi (5,3 g/m2 şi zi până la 12,4 g/m2 şi zi) şi trebuie să ţină cont de următoarele:*

*Doza zilnică totală trebuie fracţionată în prize egale şi administrată la fiecare masă (de exemplu de trei până la şase ori pe zi). Fiecare doză trebuie rotunjită până la cea mai apropiată valoare de 0,1 ml pentru pacienţii cu vârsta sub 2 ani şi de 0,5 ml pentru pacienţii cu vârsta de 2 ani şi peste.*

*Doza iniţială recomandată pentru pacienţii care nu au mai utilizat fenilbutirat*

*• 8,5 ml/m2 şi zi (9,4 g/m2 şi zi) la pacienţii cu aria suprafeţei corporale (ASC) < 1,3 m2*

*• 7 ml/m2 şi zi (8 g/m2 şi zi) la pacienţi cu ASC >/= 1,3 m2*

*Doza iniţială pentru pacienţii care trec de la administrarea de fenilbutirat de sodiu la terapia cu RAVICTI*

*Pacienţii care trec de la administrarea de fenilbutirat de sodiu la terapia cu RAVICTI trebuie să utilizeze doza de RAVICTI care conţine aceeaşi cantitate de acid fenilbutiric. Conversia se realizează astfel:*

*• Doza zilnică totală de RAVICTI (ml) = doza zilnică totală de fenilbutirat de sodiu comprimate (g) x 0,86*

*• Doza zilnică totală de RAVICTI (ml) = doza zilnică totală de fenilbutirat de sodiu pulbere (g) x 0,81*

*Doza iniţială la pacienţii care trec de la administrarea de injecţie cu fenilacetat de sodiu/benzoat de sodiu la RAVICTI*

*După ce au fost stabilizaţi cu administrare controlată de amoniac, pacienţilor care trec de la administrarea de fenilacetat de sodiu/benzoat de sodiu la RAVICTI trebuie să li se administreze o doză de RAVICTI aflată la extremitatea superioară a intervalului de doze de tratament (11,2 ml/m2 şi zi), cu determinarea concentraţiilor plasmatice de amoniac pentru ghidarea administrărilor ulterioare.*

*Schema de administrare zilnică recomandată de 8,5 ml/m2 şi zi - 11,2 ml/m2 şi zi în decursul unei perioade de până la 24 ore pentru pacienţii stabilizaţi, fără hiperamoniemie ulterioară, este următoarea:*

*• Pasul 1: 100% din doza de fenilacetat de sodiu/benzoat de sodiu şi 50% din doza de RAVICTI timp de 4 - 8 ore;*

*• Pasul 2: 50% din doza de fenilacetat de sodiu/benzoat de sodiu şi 100% din doza de RAVICTI timp de 4 - 8 ore;*

*• Pasul 3: administrarea de fenilacetat de sodiu/benzoat de sodiu este oprită şi se continuă cu doza integrală de RAVICTI, în conformitate cu schema de administrare, timp de 4 - 8 ore.*

*Ajustarea dozei şi monitorizarea la adulţi, adolescenţi şi copii*

*Doza zilnică trebuie ajustată pentru fiecare pacient, în funcţie de capacitatea estimată a pacientului de a sintetiza ureea, dacă această capacitate există, de toleranţa pacientului la proteine şi de aportul zilnic de proteine necesare creşterii şi dezvoltării. Azotul reprezintă aproximativ 16% din greutatea proteinelor alimentare. Dat fiind că aproximativ 47% din azotul alimentar se excretă ca reziduu, iar un procent de aproximativ 70% dintr-o doză administrată de acid 4-fenilbutiric (PBA) va fi convertit în fenilacetilglutamină urinară (U-PAGN), doza iniţială estimată de fenilbutirat de glicerină pentru o perioadă de 24 de ore este de 0,6 ml fenilbutirat de glicerină per gram de proteine alimentare ingerate în perioada de 24 de ore, presupunând că întreaga cantitate de azot rezidual este acoperită de fenilbutirat de glicerină şi excretată sub formă de fenilacetilglutamină (PAGN).*

*Ajustarea în funcţie de concentraţia plasmatică de amoniac*

*Doza de fenilbutirat de glicerină trebuie ajustată, astfel încât să determine o valoare a concentraţiei plasmatice de amoniac în condiţii de repaus alimentar mai mică decât jumătate din limita superioară a valorilor normale (LSN) la pacienţii cu vârsta de 6 ani şi peste. La sugari şi copiii mici (în general, cu vârsta sub 6 ani), în cazul cărora valoarea concentraţiei plasmatice a amoniacului în condiţii de repaus alimentar este dificil de stabilit din cauza meselor frecvente, prima valoare a amoniacului măsurată dimineaţa trebuie să se menţină sub LSN.*

*Ajustarea în funcţie de fenilacetilglutamina urinară*

*Măsurătorile U-PAGN pot fi utilizate cu scop orientativ în ajustarea dozelor de fenilbutirat de glicerină şi pentru a evalua complianţa. Fiecare gram de U-PAGN excretat într-un interval de 24 de ore acoperă azotul rezidual generat de 1,4 grame de proteine alimentare. Dacă excreţia U-PAGN este insuficientă pentru a acoperi aportul zilnic de proteine alimentare, iar valoarea concentraţiei plasmatice a amoniacului în condiţii de repaus alimentar este mai mare decât jumătate din LSN recomandată, doza de fenilbutirat de glicerină trebuie ajustată prin creştere. În ajustarea dozei trebuie să se ţină cont de cantitatea de proteine alimentare care nu a fost acoperită, aşa cum este indicat de valoarea U-PAGN la 24 de ore şi de doza de fenilbutirat de glicerină estimată necesară per gram de proteine alimentare ingerate.*

*Valorile punctuale ale concentraţiei U-PAGN mai mici decât valorile următoare pot indica administrarea incorectă a medicamentului şi/sau lipsa de complianţă:*

*• 9000 micrograme (µg)/ml pentru pacienţii cu vârsta sub 2 ani*

*• 7000 micrograme (µg)/ml pentru pacienţii cu vârsta >/= 2 ani, cu aria suprafeţei corporale </= 1,3*

*• 5000 micrograme (µg)/ml pentru pacienţi cu vârsta >/= 2 ani, cu aria suprafeţei corporale > 1,3*

*Dacă valorile punctuale ale concentraţiei U-PAGN scad sub aceste valori, se recomandă evaluarea complianţei la tratament şi/sau monitorizarea eficacităţii administrării medicamentului (de exemplu prin sonda de alimentaţie) luându-se în considerare creşterea dozei de fenilbutirat de glicerină la pacienţii complianţi, cu scopul de a obţine controlul optim al amoniacului (valori în condiţii de repaus alimentar în limite normale pentru pacienţii cu vârsta sub 2 ani şi sub jumătate din LSN pentru pacienţii de vârste mai mari).*

*Ajustarea în funcţie de valorile concentraţiilor plasmatice ale fenilacetatului şi fenilacetilglutaminei Simptomele de vărsături, greaţă, cefalee, somnolenţă, confuzie sau letargie, în absenţa valorilor crescute ale amoniacului sau a bolilor intercurente pot fi semne ale toxicităţii acidului fenilacetic (PAA). Prin urmare, măsurarea valorilor plasmatice ale PAA şi PAGN poate avea rol orientativ în stabilirea dozei. S-a observat că raportul dintre concentraţia plasmatică a PAA, respectiv a PAGN (ambele măsurate în µg/ml) este în general subunitar (mai mic decât 1) la pacienţii fără acumulare de PAA. La pacienţii în cazul cărora raportul dintre PAA şi PAGN depăşeşte 2,5, creşterea suplimentară a dozei de fenilbutirat de glicerină poate să nu augmenteze formarea de PAGN, chiar dacă cresc concentraţiile plasmatice ale PAA, din cauza saturării reacţiei de conjugare. În astfel de cazuri, creşterea frecvenţei administrării dozei poate determina o valoare mai scăzută a concentraţiei plasmatice a PAA şi un raport PAA: PAGN mai mic. Valorile amoniacului trebuie monitorizate cu atenţie atunci când se modifică doza de fenilbutirat de glicerină.*

*Deficitul de N-acetilglutamat-sintază (NAGS) şi de CITRINĂ (citrulinemia de tip 2)*

*Siguranţa şi eficacitatea RAVICTI pentru tratamentul pacienţilor cu deficit de N-acetilglutamatsintază (NAGS) şi de CITRINĂ (citrulinemia de tip 2) nu au fost stabilite.*

*Copii şi adolescenţi*

*Dozele sunt similare pentru pacienţii adulţi şi pentru pacienţii copii şi adolescenţi.*

*Doză omisă*

*Orice doză care nu a fost luată trebuie omisă şi trebuie să se continue cu administrarea planificată a dozelor dacă următoarea doză programată este în decurs de 2 ore pentru adulţi şi în decurs de 30 minute pentru copii. Nu trebuie să se ia o doză dublă pentru a compensa doza uitată.*

*Grupe speciale de pacienţi*

*Vârstnici (cu vârsta de 65 de ani sau peste)*

*Studiile clinice cu RAVICTI nu au inclus un număr de subiecţi cu vârsta >/= 65 ani suficient pentru a determina dacă aceştia răspund în mod diferit faţă de subiecţii mai tineri. În general, se impune precauţie în stabilirea dozei pentru un pacient vârstnic, începând de obicei cu doze situate la nivelul inferior ale intervalului de doze recomandate, luându-se în considerare frecvenţa mai mare a insuficienţei hepatice, renale sau cardiace şi a comorbidităţilor sau a altor tratamente medicamentoase concomitente.*

*Insuficienţa hepatică*

*Deoarece conversia PAA în PAGN are loc în ficat, pacienţii cu insuficienţă hepatică severă pot avea o capacitate de conversie limitată, o valoare crescută a concentraţiei plasmatice a PAA şi un raport PAA plasmatic: PAGN mai mare. Prin urmare, doza pentru pacienţii adulţi, adolescenţi şi copii cu insuficienţă hepatică uşoară, moderată sau severă trebuie să se situeze la nivelul inferior al intervalului de doze recomandate (4,5 ml/m2 şi zi) şi trebuie menţinută la nivelul minim necesar pentru a controla valorile amoniacului pacientului. O valoare a raportului PAA plasmatic: PAGN mai mare de 2,5 poate indica saturarea capacităţii de conversie a PAA în PAGN şi necesitatea ca doza să fie redusă şi/sau frecvenţa administrării dozelor să crească. Raportul concentraţiilor plasmatice PAA: PAGN poate fi util în monitorizarea dozelor.*

*Insuficienţa renală*

*Nu s-au efectuat studii la pacienţii cu tulburări ale ciclului ureei şi insuficienţă renală; nu se cunoaşte siguranţa fenilbutiratului de glicerină la pacienţii cu insuficienţă renală. RAVICTI trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală severă. De preferinţă, la aceşti pacienţi tratamentul trebuie iniţiat şi menţinut cu doza minimă necesară pentru a controla amoniemia.*

*Mod de administrare*

*Administrare orală sau gastrointestinală.*

*RAVICTI trebuie luat cu alimente şi administrat direct în gură folosind o seringă pentru administrare orală. Medicamentul nu trebuie adăugat şi amestecat într-un volum mai mare de alt lichid, deoarece fenilbutiratul de glicerină este mai greu decât apa, fapt ce poate duce la administrarea incompletă. RAVICTI poate fi adăugat într-o cantitate mică de piure de mere, ketchup sau piure de dovleac şi trebuie utilizat în interval de 2 ore atunci când este păstrat la temperatura camerei (25°C). Medicamentul poate fi amestecat cu preparate medicale (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree şi Citrulline) şi trebuie utilizat în interval de 2 ore atunci când este păstrat la temperatura camerei (25°C) sau în decurs de maximum 24 de ore dacă este păstrat în frigider.*

*Pacienţii trebuie informaţi că seringile pentru administrare orală cu marcajul CE compatibile cu insertul pentru seringă integrat în flacon, de dimensiunea adecvată pentru volumul de doză prescris, pot fi procurate de la farmacie.*

*Pentru pacienţii care nu pot utiliza medicamentul pe cale orală, RAVICTI poate fi administrat prin sondă nazogastrică sau sondă pentru gastrostomă din silicon de uz medical, cu marcajul CE. Nu se recomandă administrarea unei doze de 0,5 ml sau mai mici prin sondă nazogastrică, sondă de gastrostomă sau sondă nazojejunală, dat fiind gradul scăzut de recuperare a substanţei active la în cazul\*) utilizării acestei scheme terapeutice.*

**#CIN**

***\*)*** *Sintagma "de recuperare a substanţei active la în cazul" nu este corectă din punct de vedere gramatical, însă ea este reprodusă exact în forma în care a fost publicată la pagina 72 din Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 397 bis din 26 aprilie 2022.*

**#M5**

***IV. Contraindicaţii***

*Hipersensibilitate la substanţa activă.*

***V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

*Chiar şi în timpul tratamentului cu fenilbutirat de glicerină, este posibil ca la un număr de pacienţi să apară hiperamoniemia acută, inclusiv encefalopatia hiperamoniemică.*

*Absorbţia scăzută a fenilbutiratului în caz de insuficienţă pancreatică sau malabsorbţie intestinală*

*Enzimele pancreasului exocrin hidrolizează fenilbutiratul de glicerină în intestinul subţire, separând fracţiunea activă, fenilbutiratul, de glicerină. Acest proces permite ca fenilbutiratul să fie absorbit în circulaţie. Cantitatea scăzută de enzime pancreatice, absenţa acestora sau bolile intestinale care determină malabsorbţia lipidelor pot duce la un grad redus sau spre zero de digerare a fenilbutiratului de glicerină şi/sau de absorbţie a fenilbutiratului şi la controlul redus al valorilor amoniemiei. Valorile amoniemiei trebuie monitorizate cu atenţie la pacienţii cu insuficienţă pancreatică sau malabsorbţie intestinală.*

*Neurotoxicitate*

*Manifestări clinice reversibile care indicau neurotoxicitate (de exemplu greaţă, vărsături, somnolenţă) au fost raportate în asociere cu valori ale fenilacetatului cuprinse între 499 şi 1285 µg/ml la pacienţii cu neoplasm cărora li s-a administrat PAA intravenos. Cu toate că acestea nu au fost observate în studiile clinice efectuate la pacienţi cu tulburări ale ciclului ureei, trebuie suspectate valori crescute ale PAA la pacienţi (în mod special la copiii cu vârsta < 2 luni) cu somnolenţă, confuzie, greaţă şi letargie inexplicabile, dar cu valori ale amoniemiei normale sau scăzute.*

*Dacă simptomele de vărsături, greaţă, cefalee, somnolenţă, confuzie sau letargie sunt prezente în absenţa unor valori crescute ale amoniemiei sau a altor boli intercurente, se va măsura valoarea concentraţiei plasmatice a PAA şi a raportului PAA : PAGN şi trebuie să se ia în considerare scăderea dozei de fenilbutirat de glicerină sau creşterea frecvenţei administrării dozelor dacă valoarea PAA depăşeşte 500 µg/l, iar raportul concentraţiilor plasmatice ale PAA : PAGN depăşeşte 2,5.*

*Posibilitatea ca alte medicamente să influenţeze amoniemia*

*Corticosteroizi*

*Utilizarea corticosteroizilor poate duce la descompunerea proteinelor din corp şi poate creşte concentraţia plasmatică de amoniac. Se recomandă monitorizarea cu atenţie a valorilor amoniemiei atunci când se utilizează concomitent corticosteroizi şi fenilbutirat de glicerină.*

*Acid valproic şi haloperidol*

*Hiperamoniemia poate fi indusă de acidul valproic şi de haloperidol. Se recomandă monitorizarea cu atenţie a valorilor amoniemiei atunci când este necesară utilizarea acidului valproic sau a haloperidolului la pacienţii cu tulburări ale ciclului ureei.*

*Probenecid*

*Probenecidul poate inhiba excreţia pe cale renală a metaboliţilor fenilbutiratului de glicerină, inclusiv a PAGN.*

*Femei aflate la vârsta fertilă/contracepţia la bărbaţi şi femei*

*Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace.*

*Sarcina*

*RAVICTI nu trebuie utilizat în timpul sarcinii şi la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive, cu excepţia cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu fenilbutirat de glicerină.*

***VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice***

*Doza zilnică trebuie ajustată pentru fiecare pacient, în funcţie de capacitatea estimată a pacientului de a sintetiza ureea, dacă această capacitate există, de profilul aminoacidic, de toleranţa pacientului la proteine şi de aportul zilnic de proteine necesare creşterii şi dezvoltării. Pot fi necesare suplimente cu aminoacizi pentru a menţine valorile normale ale aminoacizilor esenţiali şi ale aminoacizilor cu catenă ramificată. Ajustările suplimentare se pot baza pe monitorizarea valorilor amoniemiei, glutaminei, U-PAGN şi/sau PAA şi PAGN plasmatic, precum şi ale raportului PAA plasmatic: PAGN.*

***VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului***

*• Reacţii adverse severe*

*• Post transplant de ficat ortotopic*

*• Lipsa beneficiului terapeutic*

*• Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul*

***VIII. Prescriptori***

*Medici din specialităţile: pediatrie, genetică medicală, neurologie pediatrică, neonatologie, gastroenterologie, medicină internă, neurologie, anestezie terapie intensivă, endocrinologie, boli infecţioase, hematologie.*

**#M5**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 305 cod (A16AX16): DCI GIVOSIRAN***

***Porfirie Hepatică Acută (PHA)*** *este o boală rară, care poate să apară în cadrul aceleiaşi familii. Cauza este deficienţa unor enzime specifice cu funcţie în biosinteză hemului, având ca rezultat o acumulare anormală de precursori porfirinici - acidul aminolevulinic (AAL) şi porfobilinogenul (PBG), acumulare responsabilă de manifestările clinice şi modificările histologice.*

*O cantitate prea mare de AAL şi PBG poate leza nervii şi poate provoca crize grave de durere, greaţă, slăbiciune musculară şi modificări ale funcţiei mintale. Unele persoane cu porfirie hepatică acută pot avea, de asemenea, între crize, simptome precum dureri şi greaţă. Complicaţiile pe termen lung care pot fi observate la persoanele cu porfirie hepatică acută includ tensiune arterială mare, boli renale cronice şi boli hepatice.*

*Când intervin factori suplimentari, precum creşterea necesarului de hem sau scăderea suplimentară a activităţii enzimatice, apar manifestările clinice, fie sub forma de atacuri acute neuroviscerale, fie ca leziuni tegumentare sau ambele. Hem-ul este o componentă esenţială a proteinelor care conţin fier numite hemoproteine, inclusiv hemoglobina.*

*Există* ***4 tipuri de Porfirie Hepatică Acută (PHA)*** *care necesită confirmare genetică:*

*•* ***Porfiria Acută Intermitentă (PAI)***

*•* ***Coproporfiria Ereditară (CPE)***

*•* ***Porfiria Variegata (PV)***

*•* ***Deficienţa de AAL-D (Acid δ- AminoLevulinic Dehidrază)***

***I. Indicaţia terapeutică (face obiectul unui contract cost - volum)***

***GIVOSIRAN*** *este indicat pentru tratamentul* ***porfiriei hepatice acute (PHA) la adulţi şi adolescenţi cu vârsta de 12 ani şi peste****.*

***II. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratament cu Givosiran***

***II.1. Criterii de includere în tratament***

*Pacienţi adulţi şi adolescenţi cu vârsta de 12 ani şi peste, cu diagnostic genetic confirmat de Porfirie hepatică acută.*

***Porfiria acută intermitentă (PAI)****, cea mai frecventă porfirie acută, rezultă din mutaţia celei de-a treia enzime din calea de biosinteză a hemului, cunoscută sub numele de* ***porfobilinogen deaminază (PBGD) sau hidroximetilbilan sintază (HMBS)****.*

***Coproporfiria ereditară (CPE) şi Porfiria variegata (PV)*** *rezultă din mutaţia enzimei a şasea şi a şaptea din cale* ***[coproporfirinogen oxidazei (CPOX)*** *şi respectiv* ***protoporfirinogen oxidazei (PPOX)]****. Substraturile acestor enzime se acumulează în ficat în CPE şi PV - se crede că inhibă PBGD, crescând astfel AAL şi PBG şi provocând simptome neurologice. Aceşti porfirinogeni (adică porfirinogeni reduşi) se oxidează şi la porfirinele corespunzătoare, care sunt fotosensibilizante şi pot provoca leziuni cutanate cu vezicule. Creşterile AAL şi PBG pot fi mai puţin proeminente în CPE şi PV decât în PAI. Cu toate acestea, atacurile CPE şi PV pot fi severe şi pot pune viaţa în pericol.*

***Porfiria prin deficienţa de AAL dehidrază (acid δ- aminolevulinic dehidrază)*** *se datorează mutaţiei AALD, a doua enzimă din cale şi este foarte rară. Analizele de laborator biochimice arată creşteri marcate ale AAL urinară şi ale coproporfirinei III şi ale protoporfirinei eritrocitare libere.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Glycine + Succinyl |*

*| CoA |* ***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

*| | |* ***δ - Aminolevulinic |X-Linked |***

*| ↓ |* ***Acid Synthase |Protoporphyria|***

*| δ-Aminolevulinic |* ***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

*| Acid |* ***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

*| | <-------|----------* ***δ - Aminolevulinic |ALAD Porphyria|***

*| ↓ |* ***Acid Dehydratase |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

*| Porphobilinogen |* ***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

*| | <-------|----------* ***Porphobilinogen |Acute |***

*| | |* ***Deaminase |Intermittent |***

*| | |* ***|Porphyria |***

*| ↓ |* ***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

*| Hydroxymethylbilane|* ***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

*\_\_\_\_\_\_\_\_| / \ |\_\_\_\_\_\_\_\_* ***Urophorphyrinogen |Congenital |***

*/ / \ \* ***III Cosynthase |Erythropoietic|***

*| ↓ ↓ |* ***|Porphyria |***

*|Uroporphyrinogen \_\_\_ Uroporphyrinogen |* ***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

*|I | |III |* ***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

*| | | | | |* ***Urophorphyrinogen |Porphyria |***

*| ↓ | | ↓ |* ***Decarboxylase |Cutanea Tarda |***

*|Coproporhyrinogen| |Coproporphyrinogen|* ***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

*|I | |III |* ***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| | | <------|* ***Coproporphyrinogen |Hereditary |***

*| ↓ |* ***Oxidase |Coproporphyria|***

*|Protoporphyrinogen|* ***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

*|IX |* ***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

*| | <------|* ***Protoporphyrinogen |Variegate |***

*| ↓ |* ***Oxidase |Porphyria |***

*|Protoporphyrin |* ***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

*|IX |* ***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

*| | |* ***Ferrochelatase |Erythropoietic|***

*| ↓ |* ***|Protoporphyria|***

*|Fe2+ \_\_ |* ***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

*| \ |*

*| ↓ |*

*| Heme |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Tablou clinic***

*Clinic, porfiriile se divid în două mari categorii:* ***porfiriile acute, cu simptome neuropsihiatrice şi porfiriile cutanate,*** *care au ca trăsătură specifică fotosensibilitatea.*

***Porfiria acută intermitentă, porfiria variegata şi coproporfiria ereditară se manifestă clinic prin atacuri acute neuroviscerale.*** *Crizele acute de porfirie se produc pe fondul existenţei unui deficit enzimatic care este amplificat de acţiunea unor factori dobândiţi (de exemplu: estrogeni, cure de slăbire, consum de alcool şi anumite medicamente) şi se datorează afectării sistemului nervos central, periferic sau vegetativ. Se caracterizează prin dureri abdominale asociate cu greaţă, vărsături şi constipaţie, rareori diaree. De asemenea, pot fi prezente hipertensiunea arterială, tahicardia, hiponatremia (consecinţa pierderilor de sodiu sau a afectării hipotalamice - SIADH), mialgii, convulsii (fie prin dezechilibru electrolitic, fie prin afectare nervoasă), neuropatie motorie progresivă care poate mima sindromul Guillan-Bare şi poate necesita suport ventilator. Simptome psihiatrice, precum depresia, insomnia, agitaţia, confuzia ori halucinaţiile, se asociază adesea tabloului clinic, însă sunt reversibile odată cu ameliorarea stării generale.*

***Două dintre porfiriile acute prezintă şi fotosensibilitate: coproporfiria ereditară şi porfiria variegata:*** *aceasta este cauzată de fotoactivarea porfirinelor care duce la producerea unor specii reactive de oxigen ce lezează celulele dermului.*

***II.2. Criterii de excludere***

*Lipsa confirmării diagnosticului pentru cele 4 tipuri de Porfirie Hepatică Acută (PHA).*

***III. Tratament***

*Givosiran este un acid ribonucleic interferent scurt (ARN-is), dublu-catenar; Givosiran determină printr-un proces natural de interferenţa, degradarea acidului ribonucleic mesager (ARNm) responsabil de sinteza în hepatocite a enzimei AALS1 (acid aminolevulinic sintazei 1).*

*Rezultă astfel o reducere aproape de normal pentru AALS1 indus hepatic.*

*Acest lucru duce la scăderea concentraţiilor plasmatice ale acid aminolevulinic (AAL) şi porfobilinogen (PBG), factorii cauzali-cheie ai crizelor şi ai altor manifestări cronice ale PHA.*

***În ceea ce priveşte tratamentul, trebuie subliniată importanţa profilaxiei crizei de porfirie la persoanele cunoscute cu această afecţiune.***

***Doze***

***Doza recomandată de GIVOSIRAN este de 2,5 mg/kg o dată pe lună, administrată prin injecţie subcutanată.*** *Doza se bazează pe greutatea corporală efectivă.*

*Doza administrată pacientului (în mg) şi volumul (în ml) trebuie calculate după cum urmează:*

*• Greutatea corporală a pacientului (kg) x doza (2,5 mg/kg) = cantitatea totală (mg) de medicament care trebuie administrată.*

*• Cantitatea totală (mg) împărţită la concentraţia flaconului (189 mg/ml) = volumul total de medicament (ml) care trebuie injectat.*

*• În studiul controlat cu placebo la pacienţi cu PHA trataţi cu givosiran 2,5 mg/kg o dată pe lună (ENVISION), au fost observate reduceri mediane de la valoarea iniţială a AAL şi PBG urinare de 83,7% şi, respectiv, 75,1%, la 14 zile după administrarea primei doze. Reducerile maxime ale valorilor AAL şi PBG au fost obţinute în jurul lunii 3, cu reduceri mediane de la valoarea iniţială de 93,8% pentru AAL şi de 94,5% pentru PBG şi aceste valori au fost menţinute prin administrare repetată o dată pe lună.*

*•* ***Datele observate şi modelarea au demonstrat că schema terapeutică cu administrarea o dată pe lună a dozei de givosiran 2,5 mg/kg a cauzat o reducere mai mare şi o fluctuaţie mai mică a valorilor AAL, comparativ cu utilizarea de doze mai mici de 2,5 mg/kg sau cu schema terapeutică cu administrare o dată la 3 luni.***

*• Concentraţiile plasmatice ale givosiranului nu reflectă extinderea sau durata activităţii farmacodinamice. Întrucât givosiranul are ca ţintă terapeutică ficatul, concentraţiile plasmatice scad rapid datorită absorbţiei la nivel hepatic. În ficat, givosiranul prezintă o perioadă de înjumătăţire prelungită, care duce la o durată mai lungă a efectului farmacodinamic, efect ce se menţine în cazul utilizării schemei terapeutice cu administrare lunară.*

***Doză omisă***

*Dacă o doză este omisă, tratamentul trebuie administrat cât mai curând posibil. Schema terapeutică trebuie reluată conform utilizării la intervale lunare, după administrarea dozei omise.*

***Modificarea dozei în caz de reacţii adverse***

*La pacienţii cu creşteri ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor relevante clinic, care au întrerupt administrarea dozei şi care prezintă o îmbunătăţire ulterioară a concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor, poate fi avută în vedere o reluare a terapiei cu doza de 1,25 mg/kg, administrată o dată pe lună.*

***Mod de administrare:***

*Doar pentru administrare subcutanată.*

*Acest medicament este furnizat sub formă de soluţie gata de utilizare, într-un flacon destinat unei singure utilizări.*

*• Volumul necesar de GIVOSIRAN trebuie calculat pe baza dozei recomandate în funcţie de greutate.*

*• Volumul maxim acceptabil pentru o singură injecţie este de 1,5 ml. Dacă doza este mai mare de 1 ml, este necesar mai mult de un flacon.*

*• Dozele care necesită mai mult de 1,5 ml trebuie administrate sub formă de mai multe injecţii (doza lunară totală împărţită în mod egal între seringi, cu fiecare injecţie conţinând aproximativ acelaşi volum) pentru a reduce la minimum disconfortul posibil la nivelul locului de injectare din cauza volumului injecţiei.*

*• Acest medicament trebuie injectat subcutanat la nivelul abdomenului; locurile alternative de injectare includ coapsa sau partea superioară a braţului.*

*• Pentru injecţii sau doze ulterioare, se recomandă schimbarea locului de injectare.*

*• Acest medicament nu trebuie administrat în ţesut cicatricial sau în zone eritematoase, inflamate sau tumefiate.*

***Reacţii adverse***

*Rezumatul profilului de siguranţă conform cu Rezumatul Caracteristicilor Produsului disponibil pe site-ul EMA.*

***Perioada de tratament***

*Tratament cronic.*

*Tratamentul continuă la pacienţii cu indicaţia terapeutică până la toxicitate semnificativă sau retragerea consimţământului.*

***IV. Contraindicaţii***

*Hipersensibilitate severă (de exemplu, anafilaxie) la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii.*

***V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

***Grupe speciale de pacienţi***

***Vârstnici***

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu vârsta > 65 ani*

***Insuficienţă hepatică***

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară (bilirubinemie </= 1 x limita superioară a valorilor normale (LSN) şi concentraţie plasmatică a aspartat aminotransferazei (AST) > 1 x LSN sau bilirubinemie > 1 x LSN până la 1,5 x LSN). GIVOSIRAN nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată sau severă.*

***Insuficienţă renală***

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă (rata estimată de filtrare glomerulară [GFRe] >/= 15 până la < 90 ml/min/1,73 m2). GIVOSIRAN nu a fost studiat la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal sau la pacienţii dializaţi*

***Copii şi adolescenţi***

***Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienţii cu vârsta >/= 12 până la < 18 ani.*** *Siguranţa şi eficacitatea GIVOSIRAN la copii cu vârsta < 12 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date. Datele non-clinice nu au evidenţiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, toxicitatea asupra funcţiei de reproducere şi dezvoltării.*

***Fertilitatea, sarcina şi alăptarea***

***Sarcina***

*Datele provenite din utilizarea givosiranului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidenţiat efecte toxice asupra funcţiei de reproducere, în prezenţa toxicităţii materne.* ***Utilizarea acestui medicament poate fi luată în considerare în timpul sarcinii, ţinându-se cont de beneficiile pentru sănătate preconizate pentru femeie şi riscurile potenţiale pentru făt.***

***Alăptarea***

*Nu se cunoaşte dacă givosiranul se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuţi/sugari. Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la animale au evidenţiat excreţia givosiranului în lapte.* ***Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la tratamentul cu givosiran având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.***

***Fertilitatea***

*Nu există date privind efectul givosiranului asupra fertilităţii la om. Studiile la animale nu au evidenţiat niciun impact asupra fertilităţii masculine sau feminine.*

***Genotoxicitate/carcinogenitate***

*Givosiranul nu a prezentat un potenţial genotoxic în vitro şi în vivo.*

***VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice***

*În monitorizarea tratamentului cu GIVOSIRAN se urmăreşte obţinerea controlului biochimic pentru* ***acidul delta-aminolevulinic (AAL) şi porfobilinogen (PBG),*** *în cadrul contextului ameliorării/reducerii intensităţii tabloului clinic al bolii. Se recomandă* ***evaluarea INIŢIALĂ după primele 3 luni de tratament urmată de evaluarea PERIODICĂ la 6 luni.***

*• În studiul controlat cu placebo la pacienţi cu PHA trataţi cu givosiran 2,5 mg/kg o dată pe lună (ENVISION), au fost observate reduceri mediane de la valoarea iniţială a AAL şi PBG urinare de 83,7% şi, respectiv, 75,1%, la 14 zile după administrarea primei doze. Reducerile maxime ale valorilor AAL şi PBG au fost obţinute în jurul lunii 3, cu reduceri mediane de la valoarea iniţială de 93,8% pentru AAL şi de 94,5% pentru PBG şi aceste valori au fost menţinute prin administrare repetată a GIVOSIRAN o dată pe lună.*

*Trebuie efectuate teste ale* ***funcţiei hepatice*** *înainte de începerea tratamentului.* ***Aceste teste trebuie repetate lunar în primele 6 luni de tratament*** *şi după cum se indică clinic ulterior.*

***Criterii pentru întreruperea tratamentului***

*•* ***Lipsa de răspuns clinic şi biochimic (AAL şi PBG) la tratament***

*•* ***Hipersensibilitate severă*** *(de exemplu, anafilaxie) la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii*

*Reacţie anafilactică: În studiile clinice, s-a produs anafilaxie la un pacient care avea antecedente de astm bronşic alergic şi atopie. Semnele şi simptomele anafilaxiei trebuie monitorizate. Dacă se produce anafilaxie, administrarea acestui medicament trebuie întreruptă imediat şi trebuie instituit un tratament medical adecvat.*

*•* ***Toxicitate semnificativă:***

***Creşteri ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor:*** *S-au observat creşteri ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor la pacienţii trataţi cu givosiran. Creşteri ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor s-au produs, mai ales, între 3 şi 5 luni după începerea tratamentului.* ***Întreruperea sau oprirea tratamentului trebuie luată în considerare în caz de creşteri ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor relevante clinic.*** *După întreruperea terapiei, în cazul îmbunătăţirii ulterioare a concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor, poate fi luată în considerare reluarea tratamentului, cu o doză de 1,25 mg/kg. Există date limitate privind eficacitatea şi siguranţa dozei mai mici, în special la pacienţii care au prezentat anterior creşteri ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor. Nu există date privind creşterea secvenţială a dozei de 1,25 mg/kg la doza de 2,5 mg/kg după creşteri ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor.*

***Efecte asupra funcţiei renale:*** *În timpul tratamentului cu givosiran au fost raportate creşteri ale creatininemiei şi scăderi ale GFRe. În studiul controlat cu placebo, creşterea mediană a creatininemiei în luna 3 a fost de de 6,5 µmol/l (0,07 mg/dl) şi a fost rezolvată sau stabilizată până în luna 6 în condiţiile continuării tratamentului lunar cu doza de givosiran 2,5 mg/kg. Progresia insuficienţei renale a fost observată la unii pacienţi cu boală renală preexistentă. În astfel de cazuri, este necesară monitorizarea atentă a funcţiei renale în timpul tratamentului.*

***Prescriptori***

*Medicii din specialităţile hematologie, gastroenterologie, medicină internă, neurologie, cardiologie, dermatologie, genetică medicală, şi pediatrie.*

**#M5**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 306 cod (B02BX05-AAS): DCI ELTROMBOPAG***

***I. Indicaţia terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum)***

*Revolade este indicat la pacienţii adulţi cu anemie aplastică severă dobândită (AAS), care au fost fie refractari la terapie imunosupresoare anterioară, fie trataţi anterior în mod excesiv şi care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem hematopoietice*

***II. Criterii de includere în tratament***

*Pacienţii adulţi cu anemie aplastică severă dobândită (AAS) care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem hematopoietice şi care:*

*• au fost refractari la terapie imunosupresoare anterioară, sau*

*• au fost trataţi anterior în mod excesiv*

***III. Criterii de excludere***

*• hipersensibilitate la eltrombopag sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament.*

*• pacienţi cu AAS care prezintă anomalii citogenetice ale cromozomului 7*

***IV. Tratament***

*Tratamentul cu eltrombopag trebuie iniţiat şi monitorizat de către un medic cu experienţă în tratamentul afecţiunilor hematologice.*

***1. Mod de administrare:***

*Administrare orală. Comprimatele trebuie administrate cu cel puţin două ore înainte sau patru ore după orice produse precum antiacidele, produsele lactate (sau alte produse alimentare care conţin calciu) sau suplimentele cu minerale care conţin cationi polivalenţi (de exemplu fier, calciu, magneziu, aluminiu, seleniu şi zinc)*

***2. Monitorizare şi Doze:***

*• Înainte de iniţierea tratamentului cu eltrombopag, trebuie examinat cu atenţie frotiul din sângele periferic pentru a stabili nivelul iniţial al anomaliilor morfologice celulare.*

*• Dozele de eltrombopag trebuie individualizate în funcţie de numărul de trombocite ale pacientului.*

*• Scopul tratamentului cu eltrombopag nu trebuie să fie de normalizare a numărului de trombocite.*

*• Doza iniţială recomandată de eltrombopag este de 50 mg o dată pe zi*

*• Răspunsul hematologic necesită creşterea dozei, în general, până la 150 mg, şi poate dura până la 16 săptămâni de la începerea administrării eltrombopag*

*• Dacă sunt identificate noi anomalii citogenetice, trebuie să se evalueze dacă continuarea administrării eltrombopag este adecvată*

***Ajustarea dozelor:***

*• Doza de eltrombopag trebuie ajustată în trepte de 50 mg, la interval de 2 săptămâni, după cum este necesar, pentru a atinge o valoare-ţintă a trombocitelor de >/= 50,000/µl.*

*• La pacienţii care iau 25 mg o dată pe zi, doza trebuie crescută până la 50 mg zilnic înainte de creşterea dozei cu 50 mg.*

*• Nu trebuie depăşită o doză zilnică de 150 mg.*

*• Ajustarea standard a dozei de eltrombopag, fie creştere, fie reducere, este de 25 mg o dată pe zi.*

*• Tabloul clinic hematologic şi analizele hepatice trebuie monitorizate în mod regulat, pe întreaga durată a terapiei cu eltrombopag, şi schema de dozare a eltrombopag trebuie modificată în funcţie de numărul de trombocite, conform tabelului.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Număr de trombocite | Ajustarea dozei sau răspuns |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| < 50000/µl după minimum | Se creşte doza zilnică cu 50 mg până|*

*| 2 săptămâni de tratament | la o doză maximă de 150 mg/zi. |*

*| | La pacienţii care iau 25 mg o dată |*

*| | pe zi, se creşte doza până la 50 mg |*

*| | zilnic înainte de a se creşte doza |*

*| | cu 50 mg. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| >/= 50000/µl la </= 150000/µl | Se utilizează doza cea mai mică de |*

*| | eltrombopag pentru a se menţine |*

*| | numărul de trombocite. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| >/= 150000/µl la </= 250000/µl| Se scade doza zilnică cu 50 mg. Se |*

*| | aşteaptă 2 săptămâni pentru a se |*

*| | evalua efectele scăderii dozei şi |*

*| | orice eventuale ajustări ale dozei. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| >/= 250000/µl | Se întrerupe administrarea |*

*| | eltrombopag pentru cel puţin o |*

*| | săptămână. |*

*| | Odată ce numărul de trombocite |*

*| | ajunge la </= 100000/µl, se reîncepe|*

*| | terapia la o doză zilnică, redusă |*

*| | cu 50 mg. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*• La pacienţii care obţin un* ***răspuns pe trei linii*** *(leucocite, hematii şi trombocite), inclusiv independenţa de transfuzii, care durează minimum 8 săptămâni: doza de eltrombopag poate fi redusă cu 50%*

*• Dacă hemoleucograma rămâne stabilă timp de 8 săptămâni de la reducerea dozei, administrarea eltrombopag trebuie întreruptă şi valorile hemoleucogramei monitorizate.*

*• Dacă numărul de trombocite scade la < 30000/µl, hemoglobina scade la < 9 g/dl sau numărul absolut al neutrofilelor (NAN) < 0,5 x 109/l, se poate reîncepe administrarea eltrombopag la doza eficace anterioară.*

***V. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Eltrombopag***

*• Dacă, după 16 săptămâni de terapie cu eltrombopag, nu se obţine niciun răspuns hematologic, terapia trebuie întreruptă.*

*• În cazul răspunsului cu număr excesiv de trombocite (conform datelor din tabelul anterior) sau al unor anomalii importante ale valorilor analizelor hepatice, întreruperea terapiei cu eltrombopag este, de asemenea, necesară*

*• Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă valorile de ALT cresc (>/= 3 ori limita superioară a valorii normale x [LSVN] la pacienţi cu funcţie hepatică normală sau >/= 3 x faţă de valorile iniţiale, sau > 5 x LSVN, oricare dintre acestea este mai mică, la pacienţi cu creşteri ale valorilor transaminazelor înainte de tratament) şi sunt:*

*- progresive sau*

*- persistente timp de >/= 4 săptămâni sau*

*- însoţite de creşterea bilirubinei directe sau*

*- însoţite de simptome clinice de leziune hepatică sau dovezi de decompensare hepatică*

*• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;*

*• Necomplianţa pacientului.*

***VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

*• Pacienţii trebuie evaluaţi periodic din punct de vedere clinic şi continuarea tratamentului trebuie decisă individualizat de către medicul curant.*

*• În cazul pacienţilor adulţi originari din Asia de Est/Sud-Est, inclusiv la cei cu insuficienţă hepatică, tratamentul cu eltrombopag trebuie început cu o doză de 25 mg o dată pe zi*

*• Eltrombopag inhibă UGT1A1 şi OATP1B1, ceea ce poate conduce la hiperbilirubinemie indirectă. Dacă bilirubina este crescută, trebuie efectuată o fracţionare. Valorile anormale ale analizelor serice hepatice trebuie evaluate prin repetarea acestora la 3 - 5 zile. Dacă valorile anormale se confirmă, analizele hepatice serice trebuie monitorizate până la remisia, stabilizarea sau revenirea la nivelul iniţial al acestora.*

*• În cazul pacienţilor cu insuficienţă renală nu este necesară ajustarea dozei şi trebuie să utilizeze eltrombopag cu precauţie şi sub monitorizare atentă, de exemplu prin determinarea creatininei serice şi/sau prin analize de urină*

***VII. Prescriptori***

*Tratamentul cu eltrombopag trebuie iniţiat şi monitorizat de către un medic hematolog.*

**#M5**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 307 cod (B03XA06): DCI LUSPATERCEPT***

***I. Indicaţia terapeutică***

*Anemie dependentă de transfuzii asociată cu beta-talasemie*

***II. Criterii de includere în tratament***

*Pacienţi adulţi cu anemie asociată β-talasemiei, care necesită transfuzii de eritrocite (RBC)*

***III. Criterii de excludere***

*• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*• Sarcina*

***IV. Tratament***

***Doze:***

***Doza iniţială*** *recomandată este de 1,0 mg/kg administrată subcutanat o dată la 3 săptămâni.*

*La pacienţii la care nu s-a obţinut un răspuns, definit ca o reducere a încărcăturii transfuziilor de eritrocite de cel puţin o treime după >/= 2 doze consecutive (6 săptămâni) la doza iniţială de 1,0 mg/kg, doza trebuie crescută la 1,25 mg/kg.*

*Doza nu trebuie crescută peste doza maximă de 1,25 mg/kg o dată la 3 săptămâni.*

*Dacă un pacient pierde răspunsul (dacă încărcătura transfuziei de RBC este crescută din nou după un răspuns iniţial), doza trebuie crescută cu un nivel al dozei.*

***Reducerea dozei şi întârzierea administrării dozei***

*În cazul creşterii Hb cu > 2 g/dl în decurs de 3 săptămâni de la tratamentul cu luspatercept în absenţa transfuziei, doza de Luspatercept trebuie redusă cu un nivel al dozei.*

*Dacă Hb este >/= 11,5 g/dl în absenţa transfuziei timp de cel puţin 3 săptămâni, doza trebuie amânată până când Hb este </= 11,0 g/dl. Dacă există, de asemenea, o creştere rapidă a Hb (> 2 g/dl în decurs de 3 săptămâni în absenţa transfuziei), trebuie luată în considerare o reducere a dozei cu un nivel mai jos după întârzierea administrării dozei.*

*Doza nu trebuie redusă sub 0,8 mg/kg.*

*Reducerile dozei în timpul tratamentului cu luspatercept sunt furnizate mai jos.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Doza curentă*** *|* ***Reducerea dozei*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1,25 mg/kg | 1 mg/kg |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 mg/kg | 0,8 mg/kg |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Dacă pacienţii manifestă reacţii adverse persistente asociate tratamentului, de Gradul 3 sau mai mare, tratamentul trebuie întârziat până la ameliorarea sau revenirea la nivelul iniţial a toxicităţii.*

*După o întârziere a administrării dozei, pacienţii trebuie să reia administrarea la doza anterioară sau la doza redusă, conform ghidului privind reducerea dozei.*

***Doze omise***

*În cazul unei administrări programate omise sau întârziate a tratamentului, pacientului trebuie să i se administreze luspatercept cât mai curând posibil şi administrarea dozelor trebuie continuată conform prescripţiei, cu cel puţin 3 săptămâni între doze.*

***Pacienţi care prezintă pierderea răspunsului***

*Dacă pacienţii prezintă o pierdere a răspunsului la Luspatercept, trebuie să se evalueze factorii cauzatori (de exemplu, un eveniment hemoragic). Dacă sunt excluse cauzele tipice pentru pierderea răspunsului hematologic, trebuie luată în considerare creşterea dozei conform descrierii de mai sus.*

***Mod de administrare:***

*După reconstituire, soluţia de Luspatercept trebuie injectată subcutanat în partea superioară a braţului, coapsei sau abdomenului. Volumul total de dozare al soluţiei reconstituite necesar pentru pacient trebuie calculat şi extras lent într-o seringă din flaconul (flacoanele) unidoză.*

*Volumul maxim recomandat de medicament per loc de injectare este de 1,2 ml. Dacă este necesar un volum mai mare de 1,2 ml, volumul total trebuie divizat în injecţii distincte de volum similar şi administrat în locuri separate.*

*Dacă sunt necesare mai multe injecţii, trebuie utilizată o nouă seringă şi un nou ac pentru fiecare injecţie subcutanată. Trebuie să nu fie administrată mai mult de o doză dintr-un flacon.*

***V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

***Evenimente tromboembolice***

*La pacienţii cu β-talasemie, s-au raportat evenimente tromboembolice (ETE) la 3,6% dintre pacienţii trataţi cu luspatercept într-un studiu clinic controlat. Tuturor pacienţilor cu ETE li se efectuase splenectomie şi avuseseră cel puţin un factor de risc pentru apariţia ETE.*

*Beneficiul potenţial al tratamentului cu luspatercept trebuie pus în balanţă cu riscul potenţial de ETE la pacienţii cu β-talasemie cu splenectomie şi alţi factori de risc pentru apariţia ETE.*

*Trebuie luată în considerare tromboprofilaxia conform liniilor directoare clinice curente la pacienţii cu β-talasemie cu risc crescut.*

***Hipertensiune arterială***

*Tensiunea arterială trebuie monitorizată înainte de fiecare administrare de luspatercept. În cazul hipertensiunii arteriale persistente sau al exacerbărilor hipertensiunii arteriale preexistente, pacienţii trebuie trataţi pentru hipertensiune arterială conform indicaţiilor clinice curente.*

***Reacţii adverse***

*Reacţiile adverse la medicament raportate cel mai frecvent la pacienţii cărora li s-a administrat Luspatercept au fost cefaleea, durerea osoasă şi artralgia.*

*Durerea osoasă, astenia, oboseala, ameţeala şi cefaleea au apărut mai frecvent în primele 3 luni de tratament.*

*Oprirea tratamentului din cauza unei reacţii adverse a apărut la 2,6% dintre pacienţii trataţi cu luspatercept. Reacţiile adverse care au dus la oprirea tratamentului în grupul de tratament cu luspatercept au fost artralgia, durerea de spate, durerea osoasă şi cefaleea.*

***VI. Monitorizarea tratamentului***

*Înainte de fiecare administrare de Luspatercept, trebuie evaluată valoarea hemoglobinei (Hb) pacienţilor. În cazul unei transfuzii de eritrocite care are loc înainte de administrarea dozei, nivelul Hb anterior transfuziei trebuie luat în considerare în scopul stabilirii dozei.*

***VII. Criterii de întrerupere a tratamentului***

*Administrarea Luspatercept trebuie întreruptă dacă pacienţii nu prezintă o reducere a încărcăturii transfuziilor după 9 săptămâni de tratament (3 doze) la nivelul maxim al dozei, dacă se constată că nu există explicaţii alternative pentru absenţa răspunsului (de exemplu, sângerare, intervenţie chirurgicală, alte boli concomitente) sau dacă apare toxicitate inacceptabilă în orice moment.*

***VIII. Prescriptori***

*Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie din unităţile sanitare prin care se derulează PNS hemofilie şi talasemie.*

**#M5**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 308 cod (B03XA06-SMD): DCI LUSPATERCEPT***

***I. Indicaţia terapeutică***

*Anemie dependentă de transfuzii ca urmare a sindroamelor mielodisplazice (SMD) cu risc foarte scăzut, scăzut şi intermediar cu sideroblaşti inelari, care au prezentat un răspuns nesatisfăcător la sau sunt ineligibili pentru tratamentul cu eritropoietină.*

***II. Criterii de includere în tratament***

*Pacienţi adulţi cu anemie care necesită transfuzii de eritrocite din cauza SMD cu risc foarte scăzut, scăzut sau intermediar conform Sistemului internaţional de atribuire a scorului de prognostic, revizuit (IPSS-R), cu sideroblaşti inelari, cărora li s-a administrat anterior tratament cu un agent de stimulare a eritropoiezei (ESA) la care au avut un răspuns inadecvat, sau sunt ineligibili pentru ESA sau au avut intoleranţă la tratamentul cu ESA.*

***III. Criterii de excludere***

*Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*Sarcina*

***IV. Tratament***

***Doze:***

***Doza iniţială*** *recomandată de Luspatercept este de 1,0 mg/kg administrată o dată la 3 săptămâni.*

*La pacienţii la care după cel puţin 2 doze consecutive cu doza iniţială de 1,0 mg/kg nu s-a ajuns la eliminarea transfuziilor de eritrocite, doza trebuie crescută la 1,33 mg/kg.*

*La pacienţii la care după cel puţin 2 doze consecutive cu doza de 1,33 mg/kg nu s-a ajuns la eliminarea transfuziilor de eritrocite, doza trebuie crescută la 1,75 mg/kg.*

*Creşterea dozei nu trebuie să aibă loc mai frecvent de o dată la 6 săptămâni (2 administrări) şi nu trebuie să depăşească doza maximă de 1,75 mg/kg o dată la 3 săptămâni.*

*Doza nu trebuie crescută imediat după o întârziere a administrării dozei. Pentru pacienţii cu o valoare a Hb înainte de doză de > 9 g/dl şi care nu au ajuns la independenţă de transfuzii, poate fi necesară creşterea dozei iar această decizie este lăsată la aprecierea medicului; riscul de creştere a Hb peste valoarea ţintă în cazul unei transfuzii concomitente nu poate fi exclus.*

*Dacă un pacient pierde răspunsul (adică, independenţa de transfuzii), doza trebuie crescută cu un nivel al dozei.*

***Reducerea dozei şi întârzierea administrării dozei***

*În cazul creşterii Hb cu > 2 g/dl în decurs de 3 săptămâni de la tratamentul cu luspatercept în absenţa transfuziei, doza de Luspatercept trebuie redusă cu un nivel al dozei.*

*Dacă Hb este >/= 11,5 g/dl în absenţa transfuziei timp de cel puţin 3 săptămâni, doza trebuie amânată până când Hb este </= 11,0 g/dl. Dacă există, de asemenea, o creştere rapidă a Hb (> 2 g/dl în decurs de 3 săptămâni în absenţa transfuziei), trebuie luată în considerare o reducere a dozei cu un nivel mai jos (minimum 0,8 mg/kg) după întârzierea administrării dozei.*

*Doza nu trebuie redusă sub 0,8 mg/kg.*

*Reducerile dozei în timpul tratamentului cu luspatercept sunt furnizate mai jos.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Doza curentă*** *|* ***Reducerea dozei*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1,75 mg/kg | 1,33 mg/kg |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1,33 mg/kg | 1 mg/kg |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 mg/kg | 0,8 mg/kg |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Dacă pacienţii manifestă reacţii adverse persistente asociate tratamentului, de Gradul 3 sau mai mare, tratamentul trebuie întârziat până la ameliorarea sau revenirea la nivelul iniţial a toxicităţii.*

*După o întârziere a administrării dozei, pacienţii trebuie să reia administrarea la doza anterioară sau la doza redusă, conform ghidului privind reducerea dozei.*

***Doze omise***

*În cazul unei administrări programate omise sau întârziate a tratamentului, pacientului trebuie să i se administreze Luspatercept cât mai curând posibil şi administrarea dozelor trebuie continuată conform prescripţiei, cu cel puţin 3 săptămâni între doze.*

***Pacienţi care prezintă pierderea răspunsului***

*Dacă pacienţii prezintă o pierdere a răspunsului la Luspatercept, trebuie să se evalueze factorii cauzatori (de exemplu, un eveniment hemoragic). Dacă sunt excluse cauzele tipice pentru pierderea răspunsului hematologic, trebuie luată în considerare creşterea dozei conform descrierii de mai sus pentru indicaţia respectivă care este tratată.*

***Mod de administrare:***

*După reconstituire, soluţia de Luspatercept trebuie injectată subcutanat în partea superioară a braţului, coapsei sau abdomenului. Volumul total de dozare al soluţiei reconstituite necesar pentru pacient trebuie calculat şi extras lent într-o seringă din flaconul (flacoanele) unidoză.*

*Volumul maxim recomandat de medicament per loc de injectare este de 1,2 ml. Dacă este necesar un volum mai mare de 1,2 ml, volumul total trebuie divizat în injecţii distincte de volum similar şi administrat în locuri separate.*

*Dacă sunt necesare mai multe injecţii, trebuie utilizată o nouă seringă şi un nou ac pentru fiecare injecţie subcutanată. Trebuie să nu fie administrată mai mult de o doză dintr-un flacon.*

***V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

***Hipertensiune arterială***

*Tensiunea arterială trebuie monitorizată înainte de fiecare administrare de luspatercept. În cazul hipertensiunii arteriale persistente sau al exacerbărilor hipertensiunii arteriale preexistente, pacienţii trebuie trataţi pentru hipertensiune arterială conform indicaţiilor clinice curente.*

***Reacţii adverse***

*Cele mai frecvente reacţii adverse la medicament raportate la pacienţii cărora li s-a administrat luspatercept au fost oboseala, diareea, astenia, greaţa, ameţeala, durerea de spate şi cefaleea.*

*Astenia, oboseala, ameţeala şi cefaleea au apărut mai frecvent în primele 3 luni de tratament.*

*Oprirea tratamentului din cauza unei reacţii adverse a apărut la 2,0% dintre pacienţii trataţi cu luspatercept. Reacţiile adverse care au dus la oprirea tratamentului în grupul de tratament cu luspatercept au fost oboseala şi cefaleea.*

***VI. Monitorizarea tratamentului***

*Înainte de fiecare administrare de Luspatercept, trebuie evaluată valoarea hemoglobinei pacienţilor.*

*În cazul unei transfuzii de eritrocite care are loc înainte de administrarea dozei, nivelul Hb anterior transfuziei trebuie luat în considerare în scopul stabilirii dozei.*

***VII. Criterii de întrerupere a tratamentului***

*Administrarea Luspatercept trebuie întreruptă dacă pacienţii nu prezintă o reducere a încărcăturii transfuziilor după 9 săptămâni de tratament (3 doze) la nivelul maxim al dozei, dacă se constată că nu există explicaţii alternative pentru absenţa răspunsului (de exemplu, sângerare, intervenţie chirurgicală, alte boli concomitente) sau dacă apare toxicitate inacceptabilă în orice moment.*

***VIII. Prescriptori***

*Tratamentul se iniţiază de care medici din specialitatea hematologie şi se continuă de către medicii din specialitatea hematologie şi oncologie (după caz).*

**#M5**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 309 cod (L01XE44): DCI LORLATINIBUM***

***I. Indicaţie (face obiectul unui contract cost volum):***

*Lorlatinib monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK), a căror boala a progresat fie după crizotinib şi cel puţin un alt ALK TKI, fie după alectinib sau ceritinib (administrate ca prima linie de tratament).*

***II. Criterii de includere:***

*• Pacienţi diagnosticaţi cu neoplasm bronho-pulomonar altul decât cel cu celule mici, pozitivi pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK). Evaluarea pentru depistarea NSCLC pozitiv pentru ALK trebuie efectuată de laboratoare cu competenţă demonstrată în tehnologia specifică utilizată.*

*• Pacienţi diagnosticaţi în stadii avansate: boala avansată loco-regional (inoperabilă), recidiva loco-regională (inoperabilă), boala metastazată.*

*• Vârsta > 18 ani*

*• ECOG 0-2*

***III. Criterii de excludere:***

*• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*• Administrarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4/5 (de exemplu, rifampicină, carbamazepină, enzalutamidă, mitotan, fenitoină, sunătoare, etc.) poate reduce concentraţiile plasmatice de lorlatinib.*

*• Sarcina, alăptare*

***IV. Tratament şi mod de administrare***

***Doze***

*Doza recomandată este de 100 mg lorlatinib, administrată pe cale orală, o dată pe zi.*

*Pacienţii trebuie încurajaţi să îşi administreze doza de lorlatinib la aproximativ aceeaşi oră în fiecare zi, cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie înghiţite întregi (comprimatele nu trebuie mestecate, sfărâmate sau divizate înaintea înghiţirii). Niciun comprimat nu trebuie ingerat dacă este sfărâmat, crăpat sau dacă nu este intact.*

***Durata tratamentului***

*Tratamentul cu lorlatinib trebuie continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.*

***Doze întârziate sau omise***

*Dacă se omite o doză de Lorviqua, aceasta trebuie administrată de îndată ce pacientul îşi aduce aminte, cu excepţia cazului în care acest lucru se întâmplă cu mai puţin de 4 ore înainte de următoarea doză, caz în care pacientul nu trebuie să ia doza omisă. Pacienţii nu trebuie să ia 2 doze odată pentru a compensa doza omisă.*

***Modificări ale dozei***

*Poate fi necesară întreruperea administrării sau reducerea dozei, în funcţie de siguranţa şi tolerabilitatea individuale. Nivelurile de reducere a dozei de lorlatinib sunt rezumate mai jos:*

*• Prima reducere a dozei: 75 mg cu administrare pe cale orală, o dată pe zi*

*• A doua reducere a dozei: 50 mg cu administrare pe cale orală, o dată pe zi*

*Administrarea lorlatinib trebuie oprită definitiv în cazul în care pacientul nu poate tolera doza de 50 mg administrată pe cale orală, o dată pe zi.*

***V. Monitorizarea tratamentului:***

*În afara de monitorizarea de rutină necesară în cursul unui tratament specific pentru o afecţiune oncologică în stadiu avansat (****hematologie, biochimie de rutină, evaluare imagistică****, etc.), sunt câteva investigaţii, care trebuie efectuate specific pentru monitorizarea tratamentului cu lorlatinib, datorită riscului de apariţie a unor efecte secundare specifice:*

*- Profilul lipidic*

*- Amilaza/lipaza*

*- Glicemia*

*- EKG*

*- Ecografia cordului cu evaluarea FEVS*

*- Monitorizarea constantă a tensiunii arteriale*

*Recomandarea este ca acestea sa fie efectuate la intervale cât mai mici, apreciate ca fiind* ***optime de către medicul curant*** *(de exemplu: monitorizarea TA - la fiecare vizita medicală dar şi acasă, analizele de sânge - lunar, EKG - la 1 - 3 luni, ecografia cordului la 3 - 6 luni, etc.).*

*Pentru aprecierea răspunsului la tratament este necesară evaluarea imagistică performantă (de obicei prin ex CT), efectuată la intervale de 2 - 4 luni.*

***VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:***

*- Progresia bolii fără beneficiu clinic evident*

*- Deteriorare simptomatică*

*- Toxicitate inacceptabilă*

*- Dorinţa pacientului*

***VII. Prescriptori:*** *medici în specialitatea Oncologie Medicală.*

**#M5**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 310 cod (L01XX63): DCI GLASDEGIB***

***I. Indicaţii:***

*Glasdegib este indicat în asociere cu citarabină în doză mică, pentru tratamentul leucemiei acute mieloide nou diagnosticate sau secundară la pacienţi adulţi care nu sunt eligibili pentru chimioterapia de inducţie standard.*

***II. Criterii de includere în tratament:***

*- Pacienţi adulţi cu leucemie acută mieloidă nou diagnosticată care nu sunt eligibili pentru chimioterapia de inducţie standard.*

*- Pacienţi adulţi cu leucemie acută mieloidă secundară care nu sunt eligibili pentru chimioterapia de inducţie standard.*

***III. Criterii de excludere din tratament:***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii menţionaţi în Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP)*

***IV. Tratament:***

*- Glasdegib trebuie prescris numai de către sau sub supravegherea unui medic cu experienţă în utilizarea medicamentelor antineoplazice.*

*- Glasdegib se administrează pe cale orală. Acesta poate fi luat împreună cu sau fără alimente.*

*- Pacienţii trebuie să fie încurajaţi să îşi ia doza la aproximativ aceeaşi oră în fiecare zi.*

*- Tratamentul cu Glasdegib trebuie continuat atât timp cât pacientul înregistrează beneficiu clinic.*

***Doze:***

*Doza recomandată este de 100 mg Glasdegib o dată pe zi în asociere cu citarabină în doză mică.*

*Modificări ale dozei*

*Pot fi necesare modificări ale dozei în funcţie de siguranţa şi tolerabilitatea individuale. Dacă este necesară reducerea dozei, atunci doza de Glasdegib trebuie redusă la 50 mg, administrată pe cale orală o dată pe zi.*

*Modificarea şi controlul dozei de Glasdegib pentru reacţiile adverse specific se fac conform tabelelor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP)*

*Nu sunt necesare ajustări ale dozei iniţiale pe baza vârstei pacientului, rasei, sexului sau greutăţii corporale.*

***V. Monitorizarea tratamentului:***

*Înainte de iniţierea tratamentului cu Glasdegib şi cel puţin o dată pe săptămână în timpul primei luni trebuie evaluate hemoleucograma completă, electroliţii, funcţia renală şi funcţia hepatică.*

*Electroliţii şi funcţia renală trebuie monitorizate o dată pe lună, pe toată durata tratamentului. Valorile creatinkinazei serice trebuie măsurate înainte de începerea tratamentului cu Glasdegib şi ori de câte ori este indicat din punct de vedere clinic ulterior.*

*Electrocardiogramele trebuie monitorizate înainte de începerea tratamentului cu Glasdegib, la aproximativ o săptămână de la iniţiere, şi apoi o dată pe lună pentru următoarele două luni, pentru a evalua prelungirea intervalului QT corectat cu frecvenţa cardiacă. ECG-ul trebuie repetat dacă prezintă modificări. Anumiţi pacienţi pot necesita o monitorizare a ECG-ului mai frecventă. Modificările trebuie abordate terapeutic prompt.*

***VI. Atenţionări:***

*Toxicitate embrio-fetală*

*Glasdegib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii şi la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Trebuie verificată starea de graviditate a pacientelor aflate la vârsta fertilă înainte de iniţierea tratamentului cu Glasdegib. Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze întotdeauna măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu Glasdegib şi timp de cel puţin 30 de zile după ultima doză.*

*Bărbaţi*

*Glasdegib poate fi prezent în spermă. Pacienţii cu partenere trebuie sfătuiţi în legătură cu potenţialele riscuri ale expunerii prin spermă şi trebuie să utilizeze întotdeauna măsuri contraceptive eficace, inclusiv un prezervativ (cu spermicid), chiar şi după vasectomie, pentru a evita expunerea unei partenere gravide sau a unei partenere aflate la vârsta fertilă în timpul tratamentului cu GLASDEGIB şi timp de cel puţin 30 de zile după ultima doză.*

***VII. Prescriptori:***

*Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.*

**#M5**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 311 cod (L01XY02): DCI COMBINAŢII (PERTUZUMABUM + TRASTUZUMABUM)***

***I. Indicaţie***

***A. Cancer mamar incipient (CMI)*** *- Pertuzumab/Trastuzumab este indicat pentru utilizare în asociere cu chimioterapie pentru:*

*• Tratamentul neoadjuvant - la pacienţii adulţi cu cancer mamar HER2 pozitiv, avansat local, inflamator sau în stadiu incipient cu risc crescut de recurenţă;*

*• Tratamentul adjuvant - la pacienţii adulţi cu cancer mamar HER2 pozitiv, în stadiu incipient, cu risc crescut de recurenţă.*

***B. Cancer mamar metastazat (CMM)*** *- Pertuzumab/Trastuzumab este indicat pentru utilizare în asociere cu docetaxel la pacienţii adulţi cu cancer mamar HER2 pozitiv metastazat sau recurent local inoperabil, care nu au urmat anterior tratament anti-HER2 sau chimioterapie pentru boala lor metastatică.*

***II. Criterii de includere***

*• pacienţi cu vârsta adultă (vârsta peste 18 ani);*

*• status de performanţă ECOG 0-2;*

*• pacienţi cu scor 3+ la IHC pentru HER2 sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH);*

*• FEVS >/= 50% (pentru pacienţii cu FEVS mai mic de 50%, medicul curant va aprecia dacă beneficiile terapeutice depăşesc riscurile asociate cu această condiţie, în special la cei cu boala metastatică).*

*• Una dintre următoarele situaţii (stadii evolutive de boală):*

*- stadiu incipient (în situaţie neoadjuvantă sau adjuvantă) la pacienţii adulţi cu cancer mamar HER2 pozitiv, cu risc înalt de recurenţă\*);*

*- stadiu avansat local sau inflamator (în situaţie neoadjuvantă\*\*);*

*- stadiu avansat (metastatic sau recurent local inoperabil) pentru care nu a fost efectuat tratament anterior, chimioterapic sau ţintit anti-HER2.*

*------------*

*\*) În cazul tratamentului adjuvant, pacienţii cu cancer mamar incipient HER2-pozitiv aflaţi la risc înalt de recurenţă sunt definiţi cei cu ganglioni limfatici pozitivi sau cu boală cu statusul receptorilor hormonali negativi. În cazul tratamentului neoadjuvant, în cancerul mamar în stadiu incipient, evaluarea riscului trebuie să ţină cont de dimensiunile tumorale, de grad, de statusul receptorilor hormonali şi/sau de afectarea ganglionară.*

*\*\*) În cazul tratamentului neoadjuvant, cancerul mamar avansat local sau inflamator este considerat cu risc înalt, indiferent de statusul receptorilor hormonali.*

***III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):***

*• Sarcină/alăptare;*

*• Hipersensibilitate la substanţele active (pertuzumab şi trastuzumab) sau la oricare dintre excipienţi.*

*• Tratamentul cu pertuzumab/trastuzumab trebuie întrerupt, pentru cel puţin 3 săptămâni, în oricare dintre următoarele situaţii:*

*- semne şi simptome sugestive de insuficienţă cardiacă congestivă (administrarea de pertuzumab/trastuzumab trebuie întreruptă dacă este confirmată insuficienţă cardiacă simptomatică)*

*- scăderea fracţiei de ejecţie ventriculară stângă (FEVS) sub 40%*

*- FEVS cuprinsă între 40% şi 45% asociată cu o scădere de >/= 10% sub valorile anterioare tratamentului.*

*- În cazul în care, după evaluări repetate în aproximativ 3 săptămâni, valoarea FEVS nu se îmbunătăţeşte sau continuă să scadă, trebuie luată în considerare întreruperea definitivă a tratamentului cu pertuzumab/trastuzumab, cu excepţia cazului în care beneficiile pentru fiecare pacient în parte sunt considerate mai importante decât riscurile (****fiecare caz va fi apreciat de către medicul curant care va explica pacientului riscurile şi beneficiile continuării tratamentului****).*

*• Pertuzumab/Trastuzumab trebuie întrerupt dacă pacientul prezintă o reacţie adversă de grad 4 NCI-CTC la administrare: anafilaxie, bronhospasm sau sindrom de detresă respiratorie acută.*

*• Dacă se întrerupe tratamentul cu taxani, tratamentul cu Pertuzumab/Trastuzumab poate continua până la apariţia progresiei bolii sau până la toxicitate inacceptabilă*

***IV. Durata tratamentului***

*• În cazul tratamentului neoadjuvant, pertuzumab/trastuzumab trebuie administrat pentru 3 până la 6 cicluri terapeutice, în asociere cu chimioterapie, în cadrul schemei complete de tratament şi cu posibilitatea de continuare ulterior intervenţiei chirurgicale până la finalizarea celor 18 cicluri de tratament (ca terapie adjuvantă).*

*• În cazul tratamentului adjuvant\*\*\*), pertuzumab/trastuzumab trebuie administrat pentru o perioadă totală de un an (până la 18 cicluri sau până la recurenţa bolii sau toxicitate inacceptabilă, indiferent care apare prima), ca parte a unei scheme complete de tratament pentru cancerul mamar incipient şi indiferent de momentul intervenţiei chirurgicale. Tratamentul trebuie să includă chimioterapie standard cu antracicline şi/sau pe bază de taxani. Tratamentul cu pertuzumab/trastuzumab trebuie să înceapă în prima zi din primul ciclu de administrare de taxani şi trebuie să continue chiar dacă se întrerupe chimioterapia.*

*------------*

*\*\*\*) Iniţierea terapiei adjuvante în cazul cancerului mamar incipient, respectiv 18 cicluri sau continuarea ciclurilor rămase după terapia neoadjuvantă cu pertuzumab/trastuzumab şi chimioterapie şi intervenţia chirurgicală, în cazul cancerului mamar avansat local, inflamator sau incipient cu risc înalt de recurenţă.*

*• În cazul tratamentului pentru stadiul avansat, tratamentul continuă până la progresie sau apariţia unor efecte secundare care depăşesc beneficiul terapeutic.*

***V. Schema terapeutică (indiferent de indicaţie):***

*Doza iniţială, de încărcare, recomandată pentru pertuzumab/trastuzumab este de* ***1200 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab****, administrată printr-o injecţie subcutanată, cu o durată aproximativă de 8 minute, urmată apoi, la fiecare 3 săptămâni, de o doză de întreţinere de* ***600 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab*** *administrată pe o durată de aproximativ 5 minute.*

*În cazul pacienţilor cărora li se administrează un taxan, Pertuzumab/Trastuzumab trebuie administrat anterior taxanului.*

***VI. Prescriptori:*** *medici din specialitatea Oncologie medicală.*

**#M5**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 312 cod (L03AB15): DCI ROPEGINTERFERON ALFA-2B***

***I. Indicaţie***

*Ropeginterferon alfa-2b este indicat pentru tratamentul în monoterapie al policitemiei vera fără splenomegalie simptomatică, la adulţi.*

***II. Criterii de includere***

*Pacienţi adulţi cu policitemia vera fără splenomegalie simptomatică nou diagnosticaţi sau trataţi anterior indiferent de tratament.*

***III. Criterii de excludere***

*1. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*2. Boală tiroidiană pre-existentă, necontrolată prin tratament convenţional*

*3. Tulburări severe de ordin psihiatric, în prezent sau în antecedente, în special depresie severă, ideaţie suicidară sau tentativă de suicid*

*4. Boală cardiovasculară pre-existentă severă (adică hipertensiune arterială necontrolată terapeutic, insuficienţă cardiacă congestivă (clasă NYHA >/=2), aritmie cardiacă severă, stenoză arterială coronariană semnificativă, angină pectorală instabilă) sau accident vascular cerebral ori infarct miocardic recent*

*5. Boală autoimună, în prezent sau în antecedente*

*6. Pacienţi cu imunosupresie cărora li s-a efectuat transplant*

*7. Administrare concomitentă cu telbivudină*

*8. Ciroză hepatică decompensată (Child-Pugh B sau C)*

*9. Boală renală în stadiu terminal (RFG < 15 ml/min)*

***IV. Tratament***

*Iniţierea tratamentului trebuie să se facă sub supravegherea unui medic cu experienţă în abordarea terapeutică a bolii.*

*Doze*

*Faza de stabilire treptată a dozei*

*Stabilirea dozei se face pentru fiecare pacient în parte, doză iniţială recomandată fiind de 100 micrograme (sau 50 micrograme la pacienţii care urmează şi un alt tratament citoreductor). Doza trebuie crescută treptat, cu câte 50 micrograme la interval de două săptămâni (în paralel, doza celuilalt tratament citoreductor trebuie să fie redusă treptat, după caz) până când se obţine stabilizarea parametrilor hematologici (hematocrit < 45%, trombocite < 400 x 109/l şi leucocite < 10 x 109/l). Doza unică maximă recomandată este de 500 micrograme, administrată la interval de două săptămâni. Poate fi necesară flebotomia ca tratament de urgenţă, pentru a normaliza hipervâscozitatea sanguină.*

*Faza de întreţinere*

*Doza la care s-a obţinut stabilizarea parametrilor hematologici trebuie să fie menţinută, intervalul dintre administrări fiind de două săptămâni, timp de cel puţin 1,5 ani. După aceea, doza poate fi ajustată şi/sau intervalul de administrare poate fi prelungit până la patru săptămâni, după cum este adecvat pentru pacient.*

*Dacă apar reacţii adverse în cursul tratamentului, doza administrată trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt temporar până când reacţiile adverse se atenuează; în plus, reluarea tratamentului trebuie să se facă la o doză mai mică decât doza care a cauzat reacţiile adverse.*

*Dacă se observă o creştere a parametrilor hematologici (hematocrit, trombocite, leucocite), doza şi/sau intervalul dintre administrarea dozelor trebuie ajustate în mod individual.*

***V. Monitorizarea tratamentului***

*Faza de stabilire treptată a dozei*

*Schema terapeutică recomandată pentru faza de stabilire treptată a dozelor de ropeginterferon alfa-2b presupune un timp prelungit de atingere a dozei individuale optime, comparativ cu terapia cu hidroxicarbamidă. Într-un studiu clinic pentru indicaţia policitemia vera, sfârşitul duratei medii de stabilire treptată individuală pentru doza de ropeginterferon alfa-2b a fost atins după aproximativ 3,7 luni, iar pentru hidroxicarbamidă după aproximativ 2,6 luni de tratament.*

*În faza de stabilire treptată a dozelor, s-ar putea ca eficacitatea reducerii riscului cardiovascular şi tromboembolic pe care îl impune afecţiunea subiacentă să nu poată fi pe deplin stabilită. Pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape, în special în cursul fazei de stabilire treptată a dozelor; trebuie determinat cu regularitate numărul de celule sanguine, inclusiv determinarea hematocritului, numărului de leucocite şi trombocite, şi după ce doza optimă individuală a fost stabilită. Poate fi necesară flebotomia ca tratament de urgenţă, pentru a corecta hipervâscozitatea sângelui.*

*Raportarea reacţiilor adverse suspectate*

*Este importantă raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată*

***VI. Criterii de întrerupere a tratamentului***

*- intoleranţa la tratament*

*- reacţii adverse care necesită întreruperea tratamentului*

***VII. Prescriptori***

*1. Iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie (sau oncologie medicală, după caz).*

*2. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii desemnaţi.*

**#M5**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 313 cod (M05BX04): DCI DENOSUMAB (XGEVA)***

***1. Indicaţia terapeutică (face obiectul unui contract cost volum):***

*Denosumab (Xgeva) este indicat pentru prevenirea evenimentelor asociate sistemului osos (fractură pe os patologic, necesitatea radioterapiei la nivel osos, compresie a nervului periferic la nivelul coloanei vertebrale sau intervenţie chirurgicală la nivel osos) la adulţi cu afecţiuni neoplazice maligne, în stadiu avansat, cu interesare osoasă (prezenta determinărilor secundare osoase).*

***2. Criterii de includere:***

*- Vârstă peste* ***18 ani****;*

*-* ***ECOG 0-2****, însă medicamentul poate fi prescris în situaţii particulare, pentru* ***pacienţi cu ECOG 3-4****, la care beneficiul tratării uneia dintre indicaţiile mai sus menţionate, depăşeşte eventualele riscuri.*

*-* ***diagnostic de metastaze (determinări secundare) osoase*** *secundare tumorilor maligne solide sau hematopatiilor maligne (ex: mielom multiplu).*

***3. Criterii de excludere/întrerupere:***

*- Hipocalcemie netratată,* ***severă***

*- Leziuni de* ***chirurgie dentară/orală nevindecate*** *sau alte leziuni inflamatorii sever la acest nivel (va fi apreciat de către medicul curant raportul beneficii/riscuri - este* ***mai mult o atenţionare decât un criteriu de excludere****).*

*-* ***Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă*** *sau la oricare din* ***excipienţi*** *- afecţiuni ereditare rare (dar cunoscute la un anumit pacient) de intoleranţă la fructoză.*

*-* ***Sarcină*** *sau* ***alăptare***

*- Pacienţii la care se suspicionează o* ***fractură femurală atipică*** *trebuie luată în considerare* ***întreruperea tratamentului cu denosumab*** *şi obligatoriu va urma o* ***evaluare multidisciplinară****, medic curant oncolog împreună cu, cel puţin, medici specialişti ortopedie şi radioterapie.*

***4. Durata tratamentului:***

***Indefinit****, atâta timp cât raportul beneficiu/risc este favorabil.*

*Progresia bolii de bază (a cancerului solid sau hematologic) nu trebuie să reprezinte un motiv de întrerupere a tratamentului cu denosumab.*

*Eficacitatea denosumab a fost demonstrată şi la pacienţii care au prezentat evenimente asociate sistemului osos, pentru prevenirea evenimentelor subsecvente.*

***5. Modalitate de administrare:***

*Doza recomandată este de* ***120 mg*** *administrată sub forma unei* ***injecţii subcutanate unice****, o dată* ***la fiecare 4 săptămâni*** *la nivelul coapsei, abdomenului sau a porţiunii superioare a braţului.* ***Suplimentarea cu*** *cel puţin* ***500 mg calciu*** *şi* ***400 UI vitamină D*** *zilnic este necesară la toţi pacienţii, cu excepţia cazului în care este prezentă hipercalcemia.*

***6. Monitorizare:***

*-* ***Imagistic:*** *prin examen CT/RMN sau scintigrafie (are dezavantajul de a nu se putea repeta de foarte multe ori)*

*-* ***Biologic:*** *cel puţin* ***hemoleucograma, calcemia, fosfataza alcalină, creatinina*** *- se recomandă a fi efectuate lunar, înainte de fiecare nouă administrare a denosumab. Orice altă analiză va fi efectuată în funcţie de aprecierea şi la recomandarea medicului curant.*

*-* ***Evaluare stomatologică: iniţial****, înainte de iniţierea tratamentului cu denosumab, apoi ulterior, periodic - la recomandarea medicului curant (****la 3 - 6 sau 12 luni, în funcţie de particularităţile pacientului respectiv şi evoluţia afecţiunii oncologice****)*

*Iniţierea tratamentului/unei cure noi de tratament* ***trebuie întârziată la pacienţii cu leziuni deschise ale ţesuturilor moi sau ale cavităţii bucale nevindecate****.*

*În evaluarea riscului pentru dezvoltarea* ***Osteo-necrozei de mandibulă (ONM) sau maxilar*** *trebuie luaţi în considerare următorii* ***factori de risc:***

*• prezenţa cancerului,*

*• comorbidităţi (de exemplu anemie, coagulopatii, infecţii),*

*• fumatul,*

*• tratamente sistemice concomitente: corticosteroizi, chimioterapie, inhibitorii angiogenezei*

*• radioterapie la nivelul capului şi gâtului,*

*• igienă orală precară,*

*• boală periodontală,*

*• proteză mobilă ajustată incorect,*

*• afecţiuni dentare preexistente,*

*• proceduri dentare invazive (cum ar fi extracţiile dentare).*

*Posibilitatea apariţiei* ***osteonecrozei canalului auditiv extern*** *trebuie luată în considerare la pacienţii trataţi cu denosumab care prezintă simptome auriculare, inclusiv infecţii cronice la nivelul urechii.*

***7. Prescriptori:*** *Iniţierea tratamentului şi continuarea acestuia vor fi efectuate de către medicii din specialitatea oncologie medicală sau hematologie.*

**#M5**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 314 cod (N07XX11): DCI PITOLISANTUM***

*Protocol terapeutic Pitolisant (Wakix), tablete pentru uz oral*

***I. Indicaţie terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum)***

*La adulţi, pentru tratamentul narcolepsiei cu sau fără cataplexie*

***II. Criterii de includere în tratament***

*Pitolisant acţionează ca antagonist al receptorilor histaminici H3 şi este indicat în tratamentul somnolenţei diurne excesive la pacienţii adulţi diagnosticaţi cu narcolepsie cu sau fără cataplexie*

***III. Tratament. Doze şi mod de administrare***

*Medicamentul se administrează o singură dată pe zi, dimineaţă la trezire*

*Tratamentul trebuie administrat în cea mai mică doză eficace, în funcţie de răspunsul individual şi de tolerabilitatea pacientului, conform unei scheme de creştere/descreştere a dozei, fără a depăşi doza de 36 mg/zi:*

*- Săptamâna 1: se va iniţia tratamentul cu doza de 9 mg o dată pe zi*

*- Săptamâna 2: se poate creşte doza la 18 mg o dată pe zi sau reduce la 4,5 mg/zi*

*- Săptamâna 3: se poate creşte la doza maximă recomandată de 36 mg o dată pe zi*

*Doza poate fi redusă (până la 4,5 mg pe zi) sau crescută (până la 36 mg pe zi) în orice moment în funcţie de evaluarea de către medic şi răspunsul pacientului.*

*Particularităţi de dozare:*

*Insuficienţă hepatică moderată: doza iniţială va fi 9 mg o dată/zi şi se va titra până la maxim 18 mg o dată pe zi după 14 zile.*

*Insuficienţă renală moderată şi severă: doza iniţială de 9 mg o dată/zi se va titra până la 18 mg o dată pe zi după 7 zile. În stadiul avansat al insuficienţei renale nu este indicată administrarea Pitolisant.*

*Metabolizare deficitară pe calea CYP2D6: doza maximă recomandată este de 18 mg o dată pe zi.*

***IV. Contraindicaţii***

*Insuficienţa hepatică şi renală severă*

***V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

*Precauţii: creşterea intervalului QT, va fi evitată asocierea cu medicamente care la rândul lor cresc intervalul QT, precum şi la pacienţii aflaţi la risc pentru creşterea intervalului QT.*

*Intervalul QT va fi monitorizat atunci când medicamentul este administrat la pacienţii cu insuficienţă hepatică şi renală.*

*Interacţiuni medicamentoase:*

*Inhibitori puternici ai CYP2D6: paroxetine, bupropion, fluoxetina. Aceste medicamente cresc expunerea la pitolisant. Se poate decide înjumătăţirea dozei zilnice.*

*Inductori puternici CYP2D6: rifampicina, carbamazepina, fenitoin. Aceste medicamente scad expunerea la pitolisant. Se poate lua decizia dublării dozei de pitolisant.*

*Antagoniştii receptorilor H1 cu acţiune centrală vor fi evitaţi în combinaţie cu pitolisant. Din aceasta categorie fac parte: feniramina, clomipramina, imipramina, prometazina, mirtazapina*

*Alte interacţiuni au mai fost înregistrate cu: contraceptivele orale, midazolam şi ciclosporina cărora le reduce eficacitatea în tratamentul combinat.*

*Sarcina şi alăptarea*

*Nu sunt suficiente date în registrele de sarcină privind uzul uman de Pitolisan la femeile gravide sau pe timpul alăptării. Cazurile înregistrate deja în registrele de sarcină nu au arătat un risc major asociat cu acest tratament privind malformaţii fetale, avort spontan sau complicaţii ale sarcinii. În studiile animale la şoarece şi iepure administrarea medicamentului a produs teratogeneză şi întârziere în dezvoltare.*

*Utilizarea pitolisant la populaţia vârstnică*

*Nu s-au observat diferenţe majore privind tolerabilitate şi eficacitatea medicamentului pitolisant dar se poate menţiona o sensibilitate mai mare la reacţii adverse a pacienţilor cu funcţie hepato-renală liminară.*

***VI. Reacţii adverse***

*Reacţii adverse: cele mai comune care depăşesc de 2 ori incidenţa reacţiilor adverse din grupul tratat cu placebo în studiile clinice sunt insomnie, greaţă şi anxietate. Pe lângă acestea în studiile clinice au mai fost raportate cefalee, Infecţii de căi aeriene superioare, dureri musculo-scheletice, tahicardie, halucinaţii (vizuale şi hipnagogice), scăderea apetitului, cataplexie, xerostomie, reacţii cutanate (prurit, rash, eczemă).*

***VII. Criterii de întrerupere a tratamentului***

*Tratamentul va fi întrerupt doar cu acordul medicului care l-a iniţiat. Printre criteriile de întrerupere se numără lipsa eficacităţii tratamentului sau apariţia unor efecte adverse ce nu pot fi tolerate de pacient.*

***VIII. Prescriptori***

*Tratamentul va fi iniţiat de către un medic neurolog cu experienţă în tratamentul tulburărilor de somn. Deoarece datele privind eficacitatea pe termen lung sunt limitate, eficacitatea continuă a tratamentului trebuie evaluată în mod regulat de către medic.*

**#M9**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 315 cod (R07AX32): DCI IVACAFTORUM + TEZACAFTORUM + ELEXACAFTORUM***

***5. INDICAŢII TERAPEUTICE***

*IVACAFTORUM + TEZACAFTORUM + ELEXACAFTORUM (IVA/TEZ/ELX) este indicat, în cadrul unei scheme de administrare în asociere cu ivacaftor 75 mg sau 150 mg comprimate la pacienţi cu vârsta de 6 ani şi peste cu fibroză chistică care prezintă cel puţin o mutaţie F508del la nivelul genei CFTR.*

***6. CRITERII DE INCLUDERE***

*• Pacienţii diagnosticaţi cu fibroză chistică având mutaţia mai sus menţionată*

*• Vârsta de 6 ani şi peste*

*• Test genetic care să confirme prezenţa mutaţiei*

*• Consimţământ informat: tratamentul va fi început numai după ce pacienţii sau părinţii respectiv tutorii legali ai acestora au semnat consimţământul informat privind administrarea medicamentului, acceptarea criteriilor de includere, de excludere şi de oprire a tratamentului, precum şi acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.*

***7. CRITERII DE EXCLUDERE***

*• Vârsta sub 6 ani*

*• Pacienţii cu fibroză chistică care nu prezintă mutaţia menţionată anterior*

*• Refuzul semnării consimţământului informat privind administrarea medicamentului, a criteriilor de includere, excludere respectiv de oprire a tratamentului precum şi acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.*

*• Pacienţii cu intoleranţă la galactoză, cu deficit total de lactază sau cei cu sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză (componenta ivacaftor)*

***8. CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI***

***• Pacient necompliant la evaluările periodice***

***• Renunţarea la tratament din partea pacientului***

***• Întreruperea din cauza reacţiilor adverse***

***• Absenţa eficienţei***

*Se consideră că tratamentul* ***este eficient*** *dacă se constată:*

*- Scăderea valorii obţinute la testul sudorii cu 20 mmol/l sau cu cel puţin 20% din valoarea iniţială sau*

*- creşterea FEV1 cu cel puţin 5% din valoarea preexistentă la spirometria de la 12 luni*

*- Reducerea cu 20% a exacerbărilor pulmonare*

*- Îmbunătăţirea BMI*

*•* ***Creşteri semnificative ale transaminazelor*** *(de exemplu, pacienţii cu ALT sau AST ce cresc de mai mult de 5 ori peste limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST ce cresc de mai mult de 3 ori peste LSN şi sunt asociate cu bilirubină ce creşte de mai mult de 2 ori peste LSN). În aceste cazuri administrarea dozelor trebuie întreruptă până la normalizarea valorilor paraclinice observate. Ulterior va fi evaluat raportul între beneficiile expectate şi riscurile posibile ale reluării tratamentului şi se vor lua decizii conforme cu acest raport risc/beneficiu.*

***9. DOZE ŞI MOD DE ADMINISTRARE***

***Forma de prezentare***

*Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimate filmate*

*Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimate filmate*

*IVA/TEZ/ELX se poate iniţia doar de către medicii prescriptori. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, înainte de începerea tratamentului trebuie aplicată o metodă de genotipare precisă şi validată, pentru a confirma prezenţa mutaţiei indicate în criteriile de includere.*

*Tabel 1. Administrare IVA/TEZ/ELX în terapie combinată cu Ivacaftor*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Vârsta | Doza de dimineaţă | Doza de seară|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 6 ani şi < 12 ani| Două comprimate, conţinând fiecare| Un comprimat |*

*| cu G < 30 kg | ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor | conţinând |*

*| | 25 mg/elexacaftor 50 mg | ivacaftor 75 |*

*| | | mg |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 6 ani şi < 12 ani| Două comprimate, conţinând fiecare| Un comprimat |*

*| cu G >/= 30 kg | ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/ | conţinând |*

*| | elexacaftor 100 mg | ivacaftor 150|*

*| | | mg |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| >/= 12 ani | Două comprimate, conţinând fiecare| Un comprimat |*

*| | ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/ | conţinând |*

*| | elexacaftor 100 mg | ivacaftor 150|*

*| | | mg |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Administrare:***

*IVA/TEZ/ELX trebuie administrat sincron cu alimente având un conţinut lipidic, la o masă sau gustare la care se asociază enzime pancreatice. Pacienţii trebuie instruiţi să înghită comprimatele întregi. Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau sparte înainte de ingerare.*

*Doza de dimineaţă şi cea de seară trebuie luate la interval de aproximativ 12 ore, cu alimente care conţin lipide*

***Doză omisă***

*Dacă au trecut 6 ore sau mai puţin de la doza de dimineaţă sau de seară omisă, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil şi să continue conform schemei iniţiale.*

*Dacă au trecut mai mult de 6 ore de la:*

*• doza de dimineaţă omisă, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil şi nu trebuie să ia doza de seară. Următoarea doză de dimineaţă programată trebuie luată la ora obişnuită.*

*• doza de seară omisă, pacientul nu trebuie să ia doza omisă. Următoarea doză de dimineaţă programată trebuie luată la ora obişnuită.*

*Doza de dimineaţă şi cea de seară nu trebuie administrate în acelaşi timp.*

***IVA/TEZ/ELX nu se administrează cu suc de grape-fruit sau de portocale roşii.***

***Contraindicaţii:*** *IVA/TEZ/ELX nu se administrează la pacienţi cu hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

***Atenţionări şi precauţii speciale:***

*La administrarea concomitentă cu inhibitori moderaţi ai CYP3A (de exemplu, fluconazol, eritromicină, verapamil) sau inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicină şi claritromicină), doza trebuie redusă conform Tabelului 2.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Tabelul 2. Planul de administrare a dozelor pentru administrarea |*

*| concomitentă cu inhibitori moderaţi şi puternici ai CYP3A |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Inhibitori moderaţi ai CYP3A*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Ziua 1 | Ziua 2 | Ziua 3 | Ziua 4\*) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Doza de | Două | Un comprimat| Două | Un comprimat|*

*| dimineaţă | comprimate | de IVA | comprimate | de IVA |*

*| | de IVA/TEZ/ | | de IVA/TEZ/ | |*

*| | ELX | | ELX | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Doza de | Nici o doză |*

*| seară^ | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \*) Se continuă administrarea dozelor cu două comprimate de IVA/TEZ/ |*

*| ELX şi un comprimat de IVA în zile alternative. |*

*| ^ Doza de seară de un comprimat de IVA nu trebuie administrată. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Inhibitori puternici ai CYP3A*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Ziua 1 | Ziua 2 | Ziua 3 | Ziua 4 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Doza de | Două | Nici o doză | Nici o doză | Două |*

*| dimineaţă | comprimate | | | comprimate |*

*| | de IVA/TEZ/ | | | de IVA/TEZ/ |*

*| | ELX | | | ELX |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Doza de | Nici o doză |*

*| seară^ | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| # Se continuă administrarea dozelor cu două comprimate de |*

*| IVA/TEZ/ELX de două ori pe săptămână, la interval de aproximativ |*

*| 3 până la 4 zile. |*

*| ^ Doza de seară de un comprimat de IVA nu trebuie administrată. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Grupe speciale de pacienţi*

*Vârstnici*

*Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienţii vârstnici*

*Insuficienţă hepatică*

*Nu se recomandă tratamentul la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (Child-Pugh clasa B). La pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată, utilizarea Kaftrio trebuie avută în vedere numai atunci când există o indicaţie medicală clară şi se preconizează că beneficiile depăşesc riscurile. Dacă este utilizat, trebuie să se administreze cu precauţie, într-o doză redusă (vezi Tabelul 3). Nu s-au efectuat studii la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă (Child-Pugh clasa C), însă se preconizează ca expunerea să fie mai mare decât la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată. Pacienţii cu insuficienţă hepatică severă nu trebuie trataţi cu Kaftrio. Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară (Child-Pugh clasa A).*

*Tabelul 3: Recomandări de utilizare la pacienţii cu insuficienţă hepatică*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| | Uşoară (Child-Pugh | Moderată (Child-Pugh | Severă |*

*| | clasa A) | clasa B)\*) | (Child-Pugh|*

*| | | | clasa C) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Dimineaţa| Nicio ajustare a | Nu se recomandă | Nu trebuie |*

*| | dozei (două | administrarea\*) | utilizat |*

*| | comprimate de IVA/ | Dacă este utilizat: | |*

*| | TEZ/ELX) | alternaţi în fiecare zi| |*

*| | | între administrarea de | |*

*| | | două comprimate de IVA/| |*

*| | | TEZ/ELX şi un comprimat| |*

*| | | de IVA/TEZ/ELX | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Seara | Nicio ajustare a | Niciun comprimat de IVA| Nu trebuie |*

*| | dozei (un comprimat| | utilizat |*

*| | de IVA) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \*) La pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată, utilizarea IVA/ |*

*| TEZ/ELX trebuie avută în vedere numai atunci când există o nevoie |*

*| medicală evidentă şi se preconizează că beneficiile depăşesc |*

*| riscurile. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Insuficienţă renală*

*Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienţii cu insuficienţă renală uşoară şi moderată. Nu există experienţă la pacienţii cu insuficienţă renală severă sau cu boală renală în stadiul terminal.*

*Pacienţi după un transplant de organ Nu s-a studiat administrarea IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA la pacienţii cu FC cărora li s-a efectuat un transplant de organ. Prin urmare, utilizarea la pacienţi cu transplant nu este recomandată.*

*Tabel 4. Interacţiuni medicamentoase*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Medicament | Efect asupra IVA/ | Recomandare |*

*| | TEZ/ELX | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Rifampicina, | Reduc semnificativ | Nu se asociază |*

*| Fenobarbital, | nivelul plasmatic | |*

*| Carbamazepina,| | |*

*| Fenitoina, | | |*

*| Sunătoarea | | |*

*| (Hypericum | | |*

*| perforatum) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Ketoconazol, | Cresc nivelul |* ***Inhibitori puternici ai CYP3A*** *|*

*| Itraconazol, | plasmatic |* ***- vezi recomandări tabel 2*** *|*

*| Posaconazol, | | |*

*| Voriconazol, | | |*

*| Telitromicină,| | |*

*| Claritromicină| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Fluconazol, | Creşte nivelul |* ***Inhibitori moderaţi ai CYP3A -****|*

*| eritromicină | plasmatic |* ***vezi recomandări tabel 2*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Digoxină, | creşte nivelul | Se recomandă prudenţă, |*

*| Ciclosporină, | plasmatic al acestor| asocierea determină |*

*| Everolimus, | medicamente | accentuarea efectelor |*

*| Sirolimus, | | secundare ale acestor |*

*| Tacrolimus | | medicamente |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Warfarină şi | creşte nivelul | Monitorizare INR pentru |*

*| derivaţi | plasmatic al | evaluarea efectului şi |*

*| | acestora | urmărirea reacţiilor adverse |*

*| | | ale warfarinei |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Contraceptive | Fără efect | Fără modificarea dozelor |*

*| orale | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Notă: studiile despre interacţiunile medicamentoase s-au efectuat doar la pacienţii adulţi.*

*Cât privesc sarcina şi alăptarea nu există date suficiente. Ca măsură de precauţie, este de preferat să se evite utilizarea IVA/TEZ/ELX în timpul sarcinii. În ceea ce priveşte alăptarea nu se poate exclude un risc pentru nou-născuţi/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la tratamentul cu IVA/TEZ/ELX având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie. obţinute din sarcini).\*)*

*Poate produce ameţeală, deci este necesară prudenţa în timpul condusului.*

**#CIN**

***\*)*** *Sintagma "având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie. obţinute din sarcini)." nu este corectă. În plus, această sintagmă conţine un semn de punctuaţie punct (.) în interiorul frazei şi o paranteză închisă care nu are corespondent într-o paranteză deschisă. Însă sintagma este reprodusă exact în forma în care a fost publicată la pagina 120 din Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 1070 bis din 4 noiembrie 2022.*

**#M9**

*Tabelul 5. Reacţii adverse*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Clasificarea MedDRA pe****|* ***Reacţii adverse*** *|* ***Frecvenţă*** *|*

*|* ***aparate, sisteme şi*** *| | |*

*|* ***organe*** *| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Infecţii şi infestări*** *| Infecţie a tractului | foarte |*

*| | respirator superior\*), | frecvente |*

*| | rinofaringită | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Rinită\*), gripă\*) | frecvente |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Tulburări metabolice*** *| Hipoglicemie\*) | frecvente |*

*|* ***şi de nutriţie*** *| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Tulburări ale*** *| Cefalee\*), ameţeală\*) | foarte |*

*|* ***sistemului nervos*** *| | frecvente |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Tulburări acustice şi*** *| Durere auriculară, disconfort | frecvente |*

*|* ***vestibulare*** *| auricular, tinitus, hiperemia | |*

*| | membranei timpanice, tulburare| |*

*| | vestibulară | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Congestie auriculară | mai puţin |*

*| | | frecvente |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Tulburări*** *| Durere orofariangiană, | foarte |*

*|* ***respiratorii, toracice****| congestie nazală\*) | frecvente |*

*|* ***şi mediastinale*** *|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Rinoree\*), congestie sinusală,| frecvente |*

*| | eritem faringian, respiraţie | |*

*| | anormală\*) | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Respiraţie şuierătoare\*) | mai puţin |*

*| | | frecvente |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Tulburări*** *| Diaree\*), durere abdominală\*) | foarte |*

*|* ***gastro-intestinale*** *| | frecvente |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Greaţă, durere abdominală în | frecvente |*

*| | cadranul superior\*), | |*

*| | flatulenţă\*) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Tulburări*** *| Creşteri ale valorilor | foarte |*

*|* ***hepatobiliare*** *| transaminazelor | frecvente |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Alanin aminotransferază | frecvente |*

*| | crescută\*), aspartat | |*

*| | aminotransferază crescută\*) | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Leziune hepatică‡ | cu frecvenţă|*

*| | | necunoscută |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Creşteri ale bilirubinei | cu frecvenţă|*

*| | totale‡ | necunoscută |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Afecţiuni cutanate şi*** *| Erupţie cutanată tranzitorie\*)| foarte |*

*|* ***ale ţesutului*** *| | frecvente |*

*|* ***subcutanat*** *|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Acnee\*), prurit\*) | frecvente |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Tulburări ale*** *| Formaţiune mamară | frecvente |*

*|* ***aparatului genital şi*** *|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***sânului*** *| Inflamaţia sânului, | mai puţin |*

*| | ginecomastie, tulburări | frecvente |*

*| | mamelonare, durere mamelonară | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Investigaţii*** *| Prezenţa de bacterii în spută | foarte |*

*|* ***diagnostice*** *| | frecvente |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Creatinfosfokinază sanguină | frecvente |*

*| | crescută\*) | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Tensiune arterială crescută\*) | mai puţin |*

*| | | frecvente |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \*) Reacţii adverse observate în timpul studiilor clinice cu IVA/TEZ/|*

*| ELX în asociere cu IVA. |*

*| ‡ Raportare de leziune hepatică (creşteri ale valorilor ALT şi AST |*

*| şi ale bilirubinei totale) provenită din datele după punerea pe |*

*| piaţă pentru IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA. Aceasta a inclus, de |*

*| asemenea, insuficienţă hepatică ce a dus la transplant la un |*

*| pacient cu ciroză şi hipertensiune portală preexistente. Frecvenţa |*

*| nu poate fi estimată din datele disponibile. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***6. MONITORIZAREA PACIENŢILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU IVACAFTORUM + TEZACAFTORUM + ELEXACAFTORUM***

*La* ***includerea în Programul de tratament*** *cu* ***IVA/TEZ/ELX*** *se va completa Fişa de evaluare clinică iniţială* ***(anexa 1) la care se vor anexa documentele medicale care confirmă diagnosticul pacientului (test genetic, testul sudorii, scrisoare medicală).***

***Monitorizarea pacientului*** *pe parcursul tratamentului cu* ***IVA/TEZ/ELX:***

*•* ***Iniţierea tratamentului (anexa 1)***

*•* ***Luna a 1/3/6/9/ a de la iniţierea tratamentului (anexa 2)****, datele fiind completate conform planului de monitorizare*

*•* ***Luna a 12 -1 şi ulterior anual (anexa 3)***

*• Evaluarea complianţei la tratament, verificarea modului de administrare a tratamentului şi al medicaţiei concomitente ce poate interfera cu acţiunea IVA/TEZ/ELX, precum şi prezenţa efectelor adverse, se vor efectua la fiecare vizită de monitorizare.*

*Monitorizarea pacientului în tratament cu* ***IVA/TEZ/ELX*** *va fi personalizată (ca interval de monitorizare) în funcţie de gradul de afectare hepatică/renală şi de complicaţiile bolii de fond.*

***7. PRESCRIPTORI***

*Medici din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie, cu experienţă în diagnosticul şi tratamentul fibrozei chistice, care vor întocmi dosarul de iniţiere al tratamentului şi vor emite prima prescripţie medicală pentru o perioadă de maxim 28 zile de tratament. După iniţierea tratamentului, continuarea acestuia se poate face de medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau de către medicul de familie în baza scrisorii medicale sau a biletului de ieşire.*

*Recomandarea pentru iniţierea tratamentului se face după evaluarea pacientului şi a dosarului acestuia şi după confirmarea diagnosticului. Se menţionează perioada pentru care va fi prescris tratamentul (care nu va fi mai mare de 6 luni în primul an de tratament şi 12 luni ulterior, cu reevaluare în vederea continuării).*

***DOSARUL DE INIŢIERE A TRATAMENTULUI*** *trebuie să cuprindă următoarele documente:*

*1.* ***Datele de identificare*** *(copii după certificat de naştere, carte de identitate);*

*2.* ***Consimţământul informat*** *al părintelui (tutorele legal) al copilului sau al bolnavului (dacă are vârsta peste 18 ani) (anexa 4 a prezentului protocol);*

*3.* ***A fost completat consimţământul*** *de la părinţi şi/sau pacient pentru acord privind administrarea:*

*\_ \_*

*|\_| DA |\_| NU*

*4.* ***Bilet de externare*** *sau scrisoare medicală care să ateste diagnosticul de fibroză chistică/mucoviscidoză şi indicaţia de tratament.*

*5.* ***Buletin de testare genetică*** *care să ateste mutaţia specificată în indicaţiile terapeutice ale preparatului*

*6.* ***Evaluarea iniţială*** *- clinică şi paraclinică (****anexa 1*** *a prezentului protocol);*

*7.* ***Tratament concomitent*** *(care ar impune modificarea dozelor terapeutice*

**#M9**

ANEXA 1

***Unitatea sanitară***

*...................................................................*

***Fişa de evaluare iniţială în vederea includerii în tratament cu IVA/TEZ/ELX a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Nume | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Prenume | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Data naşterii | |*

*| ZZ/LL/AAAA | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Data evaluării | |*

*| ZZ/LL/AAAA | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Adresa | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Asigurat la CAS | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Telefon, email | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Nume, prenume mama/tata/tutore | |*

*| legal | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Diagnostic complet | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Diagnostic genetic - mutaţii | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Antecedente personale patologice | |*

*| semnificative (afectare pulmonară, | |*

*| digestivă, complicaţii), declin | |*

*| FEV1, frecvenţa exacerbărilor | |*

*| pulmonare în ultimii 2 ani | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Date clinice Greutate, Lungime, | |*

*| IMC, TA, examen clinic general - | |*

*| elemente patologice | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Date paraclinice | obligatorii la iniţierea |*

*| | tratamentului |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Testul sudorii valoare/tip aparat | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| TGO | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| TGP | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Bilirubină | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| hemogramă | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| CK | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Uree serică | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Creatinină serică | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Examen spută | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Ecografie hepatică | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Spirometrie/data | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| FVC | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| FEV1 | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Examen oftalmologic\*) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*) la iniţiere şi apoi anual la pacientul cu vârstă mai mică de 18 ani*

*SE RECOMANDĂ:*

***IVA/TEZ/ELX (KAFTRIO)***

*Doza: .........................*

*Perioada .......................*

*+ IVACAFTOR*

*Doza:*

*Perioada:*

*Medic:*

*Semnătura, parafă:*

*Data completării Fişei de iniţiere:*

**#M9**

ANEXA 2

***Fişa de monitorizare a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză în tratament cu IVA/TEZ/ELX***

*Unitatea sanitară*

*...................................................................*

*Tip evaluare*

*[ ] 1 luni; [ ] 3 luni; [ ] 6 luni; [ ] 9 luni;*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Nume | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Prenume | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Data naşterii | |*

*| ZZ/LL/AAAA | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Data evaluării | |*

*| ZZ/LL/AAAA | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Adresa | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Asigurat la CAS | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Telefon, email | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Nume, prenume mama/tata/tutore | |*

*| legal | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Diagnostic complet | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Istoric - afectare pulmonară, | |*

*| digestivă, complicaţii, declin | |*

*| FEV1, frecvenţa exacerbărilor | |*

*| pulmonare - număr, interval între 2| |*

*| evenimente, număr spitalizări | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Date clinice Greutate, Lungime, | |*

*| IMC, TA, examen clinic general - | |*

*| elemente patologice | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Date paraclinice | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Testul sudorii\*) (valoare/tip | |*

*| aparat) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| TGO | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| TGP | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Bilirubină | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Uree serică | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Creatinină serică | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Examen spută | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Ecografie hepatică# | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Spirometrie\*a) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Data efectuării | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| FVC | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| FEV1 | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Elastază în materii fecale\*\*) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Examen oftalmologic\*\*\*) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Evenimente adverse, efecte | |*

*| secundare, întrerupere tratament - | |*

*| motiv, perioadă | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*a) Dacă FEV1 < 40% - test mers 6 minute la 6 luni şi la 12 luni*

*\*) anual*

*\*\*) la 12 luni de la iniţiere şi ulterior anual*

*\*\*\*) la iniţiere şi apoi anual la pacientul cu vârstă mai mică de 18 ani*

*# la 3 luni la pacientul care are afectare hepatică, la 6 luni de la iniţierea tratamentului şi ulterior anual*

*SE RECOMANDĂ:*

*\_*

*|\_| Continuarea tratamentului cu* ***IVA/TEZ/ELX*** *+ Ivacaftor*

*doza: ................ perioada ..................*

*\_*

*|\_| Întreruperea tratamentului cu* ***IVA/TEZ/ELX + Ivacaftor***

*Medic: Semnătură, parafă:*

*Data completării fişei:*

**#M9**

ANEXA 3

***Fişa de monitorizare a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză în tratament cu IVA/TEZ/ELX***

***Unitatea sanitară***

***...................................................................***

*Tip evaluare*

*[ ] 12 luni de la iniţiere/[ ] anual*

*Anul iniţierii tratamentului cu* ***IVA/TEZ/ELX***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Nume | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Prenume | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Data naşterii | |*

*| ZZ/LL/AAAA | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Data evaluării | |*

*| ZZ/LL/AAAA | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Adresa | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Asigurat la CAS | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Telefon, email | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Nume, prenume mama/tata/tutore | |*

*| legal | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Diagnostic complet | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Istoric - afectare pulmonară, | |*

*| digestivă, complicaţii, declin | |*

*| FEV1, frecvenţa exacerbărilor | |*

*| pulmonare | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Date clinice Greutate, Lungime, TA,| |*

*| examen clinic general - elemente | |*

*| patologice | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Date paraclinice | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Testul sudorii (valoare/tip aparat)| |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| TGO | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| TGP | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Bilirubină | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Uree serică | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Creatinină serică | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Examen spută | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Ecografie hepatică | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Spirometrie | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Data efectuării | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| FVC | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| FEV1 | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Elastază în materii fecale | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Examen oftalmologic | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Evenimente adverse, efecte | |*

*| secundare, întrerupere tratament - | |*

*| motiv, perioadă | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*SE RECOMANDĂ:*

*\_*

*|\_| Continuarea tratamentului cu* ***IVA/TEZ/ELX****, doza: .......*

*perioada ......... + IVACAFTOR doza ...... perioada ...........*

*\_*

*|\_| Întreruperea tratamentului cu* ***IVA/TEZ/ELX + IVACAFTOR***

*Medic:*

*Semnătură, parafa Data:*

**#M9**

ANEXA 4

***FORMULAR PENTRU CONSIMŢĂMÂNTUL PACIENTULUI CU FIBROZĂ CHISTICĂ ELIGIBIL PENTRU TRATAMENT CU IVA/TEZ/ELX***

*Subsemnatul(a) ............................................................, cu CI/BI .............. pacient/părinte/tutore legal al copilului ....................................... cu CNP ................................ diagnosticat cu fibroză chistică şi genotip DF508 (minim) am fost informat de către ..................................................... privind tratamentul medical al bolii cu* ***IVA/TEZ/ELX în asociere cu Ivacaftor.***

*Kaftrio este un medicament care conţine substanţele active*

*• ivacaftor (ivacaftorum) 37,5 mg/tezacaftor (tezacaftorum) 25 mg şi elexacaftor (elexecaftorum) 50 mg comprimate filmate sau*

*• ivacaftor (ivacaftorum) 75 mg, tezacaftor (tezacaftorum) 50 mg şi elexacaftor (elexacaftorum) 100 mg sub formă de comprimate*

*Kaftrio se utilizează în asociere cu Kalydeco (Ivacaftor) în tratamentul pacienţilor cu fibroză chistică cu vârste de 6 ani şi peste care au mutaţia descrise anterior. Efectul combinat al ELX, TEZ şi IVA este creşterea cantităţii şi funcţiei CFTR-F508del la nivelul suprafeţei celulei, ceea ce are ca rezultat o creştere a activităţii CFTR. Acest efect a fost demonstrat în cadrul unor studii clinice care au stat la baza aprobării de către Agenţia Europeană a Medicamentului a acestui medicament pentru fibroza chistică/mucoviscidoză.*

*Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse.*

*Reacţii adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de o persoană din 10): infecţie a tractului respirator superior, rinofaringită, cefalee, ameţeală, durere orofariangiană, congestie nazală, diaree, durere abdominală, creşteri ale valorilor transaminazelor, erupţie cutanată tranzitorie, prezenţa de bacterii în spută*

*Reacţii adverse frecvente (pot afecta mai puţin de 1 persoană din 10): rinită, otalgie, tinnitus, congestie timpanică, tulburări vestibulare, congestie sinuzală, hiperemie faringiană, greaţă, formaţiuni la nivelul sânilor, hipoglicemie, durere abdominală în etajul superior, flatulenţă, acnee, prurit, creatinfosfokinază sanguină crescută.*

*Reacţii adverse mai rar întâlnite: hiperemia timpanului, inflamaţie de glandă mamară (mastita), durere sau inflamaţie la nivelul mamelonului, wheezing, creştere tensiune arterială.*

*Tratamentul cu Kaftrio nu este indicat la copii cu vârsta sub 6 ani, dacă pacientul este alergic la Kaftrio sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament sau dacă pacientul primeşte tratament cu rifampicină, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină.*

*Kaftrio poate afecta modul de acţiune al altor medicamente.*

*Spuneţi medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (dacă sunteţi pacient) sau copilul dumneavoastră (dacă sunteţi părinte de pacient) primiţi sau s-ar putea să primiţi alte medicamente concomitent cu Kaftrio.*

*Spuneţi medicului dacă primiţi dvs. sau copilul dvs. (ca pacient) oricare dintre următoarele medicamente:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Medicament | Indicaţie | Da |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| Rifampicina | Tratamentul tuberculozei | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| Fenobarbital, | inducerea somnului, | |*

*| Carbamazepina, | prevenirea convulsiilor | |*

*| Fenitoina | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| Ketoconazol, | Tratamentul infecţiilor fungice | |*

*| Itraconazol, | | |*

*| Posaconazol, | | |*

*| Fluconazol | | |*

*| Voriconazol, | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| Claritromicină | Tratamentul infecţiilor bacteriene| |*

*| Eritromicină | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| Digoxină | Tratamentul sau prevenţia | |*

*| | insuficienţei cardiace | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| Ciclosporină, | Tratament imunosupresiv specific | |*

*| Everolimus, | post transplant de organ, anti | |*

*| Sirolimus, | tumorale | |*

*| Tacrolimus | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| Corticoizi doze| Tratamentul afecţiunilor | |*

*| mari | inflamatorii asociate, | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| Warfarină şi | Profilaxia embolismului, tulburări| |*

*| derivaţi | de ritm cardiac | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*Aceste medicamente influenţează eficienţa Kaftrio şi necesită modificarea dozelor şi respectiv monitorizare specială.*

*Se recomandă a se efectua analize ale sângelui înainte de tratamentul cu Kaftrio şi periodic în timpul tratamentului. Dacă pacientul are orice afecţiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcţiile hepatice şi renale, funcţia pulmonară şi afectarea oftalmologică (după un plan de monitorizare).*

*Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a pacientului (dvs. sau copilul dvs.) aflat în tratament, a eficienţei şi a posibilelor reacţii adverse ale terapiei cu KAFTRIO, am obligaţia de a mă prezenta la medicul curant pentru control la 1 lună, apoi la 3, 6, 9, 12 luni de la iniţierea tratamentului şi ulterior anual şi să respect protocolul de tratament şi supraveghere, aşa cum a fost publicat şi explicat mie de către medic, sau ori de câte ori apar modificări în evoluţia stării de sănătate a copilului meu (dacă sunt părinte/tutore legal) sau a mea (dacă sunt pacient), sau la solicitarea medicului curant.*

*În situaţia în care în mod nejustificat nu voi respecta obligaţiile asumate, inclusiv cea de a mă prezenta sistematic la controalele periodice stabilite prin protocolul terapeutic pentru fibroza chistică, care mi-au fost comunicate de către medicul curant acesta are dreptul de a mă exclude/de a exclude copilul meu din acest program de tratament, aşa cum este stipulat în protocolul terapeutic.*

*În cazul în care evoluţia clinică este nefavorabilă sau nu se îndeplinesc criteriile de eficienţă, medicul curant poate opta pentru întreruperea tratamentului cu Kaftrio.*

*Sunt de acord să respect condiţiile de includere în programul de tratament cu Kaftrio.*

*Înainte de a începe tratamentul, mă voi prezenta/mă voi prezenta împreună cu copilul meu la medicul curant în vederea instructajului efectuat de medic şi de către asistenta medicală privind modul de administrare.*

*După iniţierea tratamentului în termen de maxim 14 zile mă oblig să mă prezint cu toate documentele medicale la medicul din teritoriu care urmează a continua prescrierea tratamentului (medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau medicul meu de familie).*

*Pacient Semnătura:*

*Părinte/Tutore legal:*

*Semnătura:*

*Medic curant Semnătură Data*

**#M5**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 316 cod (S01LA06): DCI BROLUCIZUMABUM***

***I. Indicaţie terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)***

*Brolucizumab (BEOVU) este indicat la adulţi pentru tratamentul degenerescenţei maculare legată de vârstă (DMLV), forma neovasculară (umedă).*

*Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 414 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.*

***II. Criterii de includere***

*Pacienţi adulţi cu afecţiunile retiniene menţionate în RCP-ul produsului, respectiv Degenerescenţa maculară legată de vârstă - forma neovasculară/umedă.*

***III. Criterii de excludere/Contraindicaţii***

*Hipersensibilitate la substanţa activă brolucizumab sau la oricare dintre excipienţi*

*Infecţie oculară sau perioculară activă sau suspectată*

*Inflamaţie intraoculară activă, severă*

***IV. Tratament. Doze şi Mod de administrare***

*Brolucizumab se administrează numai sub formă de injecţii intravitreene.*

*Brolucizumab trebuie administrat de către un medic oftalmolog cu experienţă în injectarea intravitreană.*

*Doza recomandată este de brolucizumab 6 mg (echivalent cu 0,05 ml soluţie), administrată ca injecţie intravitreană, la interval de 4 săptămâni (lunar) pentru primele 3 doze. Ulterior, medicul poate personaliza intervalele de tratament în funcţie de activitatea bolii, evaluată după acuitatea vizuală şi/sau parametrii anatomici.*

*Se recomandă să se efectueze o evaluare a activităţii bolii la 16 săptămâni (4 luni) de la începerea tratamentului. La pacienţii fără semne de boală activă, trebuie avut în vedere tratamentul la intervale de 12 săptămâni (3 luni). La pacienţii cu semne de activitate a bolii, trebuie avut în vedere tratamentul la intervale de 8 săptămâni (2 luni). Intervalul dintre administrarea a două doze de Brolucizumab în timpul tratamentului de întreţinere nu trebuie să fie mai scurt de 8 săptămâni.*

*Dacă parametrii vizuali şi anatomici indică faptul că pacientul nu are beneficii în urma tratamentului continuu, administrarea de Brolucizumab trebuie întreruptă.*

***V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

*Injecţiile intravitreene s-au asociat cu endoftalmită, inflamaţie intraoculară, cataractă traumatică, desprindere retiniană, vasculită retiniană şi/sau ocluzie vasculară retiniană. Atunci când se administrează Brolucizumab, trebuie întotdeauna să se folosească tehnici adecvate de injectare aseptică.*

*Creşteri ale presiunii intraoculare. S-au observat creşteri tranzitorii ale presiunii intraoculare la 30 minute de la injectarea intravitreană a inhibitorilor factorului endotelial de creştere vasculară (VEGF), inclusiv brolucizumab.*

*Siguranţa şi eficacitatea brolucizumab administrat concomitent în ambii ochi nu au fost studiate.*

*Deoarece aceasta este o proteină cu acţiune terapeutică, există potenţial de imunogenitate asociat cu brolucizumab.*

*Nu există date disponibile privind administrarea concomitentă a Beovu în asociere cu alte medicamente anti-VEGF administrate în acelaşi ochi.*

*Au fost raportate efecte sistemice după utilizarea intravitreană, inclusiv hemoragii non-oculare şi evenimente tromboembolice arteriale după injectarea intravitreeană de inhibitori VEG, inclusiv brolucizumab.*

*Femeile cu potenţial fertil trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu brolucizumab şi timp de minimum o lună de la ultima doză. Brolucizumab nu este recomandat în timpul alăptării.*

***VI. Monitorizarea tratamentului***

*Imediat după injecţia intravitreeană, pacienţii trebuie monitorizaţi pentru a se depista creşterea tensiunii intraoculare.*

*Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru semne de inflamaţie intraoculară, inclusiv vasculită retiniană şi/sau ocluzie vasculară retiniană, evenimente mediate imun. Pacienţii cărora li s-a administrat Brolucizumab, cu antecedente medicale de inflamaţie intraoculară şi/sau ocluzie vasculară retiniană (în 12 luni de dinaintea primei injecţii cu brolucizumab), trebuie strict monitorizaţi deoarece aceştia prezintă un risc crescut de a dezvolta vasculită retiniană şi/sau ocluzie vasculară retiniană.*

*După injecţia intravitreeană, pacienţii trebuie instruiţi să raporteze imediat orice simptome care sugerează endoftalmita (de exemplu, durere oculară, înroşire oftalmică, fotofobie, vedere înceţoşată).*

*Nu este necesară monitorizarea între administrările de iniţiere, dar medicul curant este cel care decide frecvenţa monitorizărilor în funcţie de evoluţia pacientului.*

*Monitorizarea activităţii bolii, respectiv a eficacităţii tratamentului poate include examen clinic, teste funcţionale sau tehnici imagistice (ex. tomografie în coerenţă optică maculară sau angiofluorografie)*

***VII. Reacţii adverse***

*Reacţiile adverse cel mai frecvent raportate (5 - 7%) au fost acuitate vizuală redusă, cataractă, hemoragie subconjunctivală, şi flocoane vitreene.*

*Reacţiile adverse cele mai grave (< 1%) au fost orbire, endoftalmită, ocluzia arterei retiniene, şi dezlipire de retină.*

***VIII. Criterii pentru întreruperea tratamentului***

*În administrarea de tratamente intravitreene cu medicamente anti-VEGF, administrarea dozei trebuie amânată şi terapia nu trebuie reluată mai devreme de următorul tratament programat în cazul:*

*• unei scăderi a acuităţii vizuale cu corecţie (AVCC) >/= 30 litere comparativ cu ultima evaluare a acuităţii vizuale;*

*• unei rupturi retiniene;*

*• unei hemoragii subretiniene care afectează centrul foveei, sau dacă suprafaţa hemoragiei este >/= 50% din suprafaţa totală a leziunii;*

*• chirurgiei intraoculare efectuate sau planificate în precedentele sau următoarele 28 zile.*

*La pacienţii care dezvoltă inflamaţia intraoculară, inclusiv vasculita retiniană şi/sau ocluzia vasculară retiniană, tratamentul cu Brolucizumab trebuie întrerupt definitiv şi evenimentele trebuie tratate în mod prompt.*

*Tratamentul trebuie întrerupt temporar la subiecţii cu dezlipire regmatogenă de retină sau cu perforaţii maculare în stadiul 3 sau 4.*

*Dacă parametrii vizuali şi anatomici indică faptul că pacientul nu are beneficii în urma tratamentului continuu, administrarea Brolucizumab trebuie întreruptă definitiv.*

***IX. Prescriptori***

*Tratamentul se iniţiază şi se continuă de către medicul în specialitatea de oftalmologie.*

**#M6**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 317 cod (B01AC27): DCI SELEXIPAGUM***

***I. Indicaţii terapeutice***

*Selexipag este indicat ca tratament de lungă durată al hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) la pacienţii adulţi cu clasă funcţională NYHA II - III, ca tratament asociat la pacienţii controlaţi insuficient cu un antagonist al receptorilor endotelinei (ARE) şi/sau cu un inhibitor al fosfodiesterazei de tip 5 (PDE-5)*

***II. Diagnostic***

*Pacienţii diagnosticaţi cu HTAP conform criteriilor stabilite de ghidurile actualizate ale societăţilor europene de boli respiratorii respectiv cardiologie, ceea ce presupune efectuarea unor investigaţii paraclinice obligatorii, necesare indicaţiei terapeutice, reprezentate de:*

*1. radiografie toracică standard;*

*2. ECG;*

*3. ecografie cardiacă transtoracică;*

*1. cateterism cardiac drept cu măsurarea valorilor presionale pulmonare - în special presiunea medie, presiunea capilară, debit cardiac/indice cardiac şi rezistenţe vasculare pulmonare; este recomandabil efectuarea testului vasodilatator - de preferat cu NO inhalator*

*4. explorare funcţională respiratorie prin spirometrie şi recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DLco;*

*2. tomografie computerizată torace cu substanţă de contrast pentru excluderea pacienţilor cu HTP Cronică Postembolică;*

*5. test de mers 6 minute;*

*6. SaO2 în repaus şi la efort;*

*7. Testare BNP sau NTproBNP;*

*8. Alte investigaţii pentru stabilirea etiologiei hipertensiunii pulmonare (imunologie, serologie HIV şi hepatite virale)*

***III. Criterii de includere:***

*1. Etiologie:*

*a. HTAP idiopatică/familială*

*b. HTAP asociată colagenoze*

*c. HTAP persistente la pacienţi cu malformaţii cardiace congenitale simple, shunt stânga-dreapta, corectate chirurgical*

*2. Tratament vasodilatator:*

*a. Pacienţi aflaţi deja în terapie vasodilatatorie combinată incluzând un antagonist receptor endotelină (ARE - bosentan, ambrisentan, macitentan) şi un inhibitor de fosfodiesterază 5 (IPDE5 - sildenafil, tadalafil) sau agonist guanilat ciclază (AGC - riociguat)*

*b. Pacienţi aflaţi în monoterapie vasodilatatorie cu ARE sau IPDE5/AGC şi cu intoleranţă medicală la celălalt vasodilatator pulmonar*

*c. Pacienţi fără tratament vasodilatator şi cu intoleranţă medicală la ambele vasodilatatoare pulmonare (ARE şi IPDE5/AGC)*

*3. Pacienţi cu risc estimat intermediar sau mare, conform ghidurilor internaţionale actuale, astfel cu cel puţin doi din următorii parametrii: distanţa la test de mers 6 min < 440 m, NTproBNP > 300 pg/ml, clasa funcţională NYHA III, cateterism cardiac cu presiunea în atriul drept > 8 mmHg sau index cardiac < 2,5 L/min/m2*

***IV. Criterii de excludere:***

*1. Pacienţi cu HTP asociată bolilor de cord stâng (Grupul II al clasificării HTP)*

*2. Pacienţi cu HTP asociată bolilor pulmonare cronice severe precum BPOC sau fibroză pulmonară, însoţite de insuficienţă respiratorie (Grupul III al clasificării HTP)*

*3. Pacienţi cu HTP cronică postembolică (Grupul IV al clasificării HTP)*

*4. Pacienţi aflaţi în tratament cu epoprostenol sau analogi de prostaciclină (treprostinil, iloprost) pe perioada tratamentului cu aceste medicamente; în cazul opririi acestor medicamente se poate iniţia tratamentul cu selexipag*

*5. Alergie, intoleranţă sau contraindicaţii la selexipag*

***V. Tratament: doze şi monitorizare***

*1. Iniţierea tratamentului cu selexipag*

*a. Doza iniţială recomandată este de 200 micrograme de două ori pe zi*

*b. Doza se creşte cu câte 200 micrograme de două ori pe zi la interval de cel puţin o săptămână cu urmărirea reacţiilor adverse frecvente, specifice, precum: cefalee, greaţă, vărsături, diaree, dureri musculare, dureri la nivelul membrelor, dureri la nivelul maxilarului; acestea au de regulă caracter tranzitoriu şi se remit sub medicaţie simptomatică.*

*c. Când pacientul ajunge la o doză care nu poate fi tolerată, doza trebuie scăzută la nivelul dozei anterioare.*

*2. Doza de întreţinere*

*a. este doza maximă tolerată de pacient dar nu mai mare de 1600 micrograme de două ori pe zi*

*3. Situaţii speciale*

*a. Administrare împreună cu inhibitori moderaţi ai CYP2C8 (ex. clopidogrel, deferasirox şi teriflunomida) se va reduce administrarea de selexipag la o dată pe zi*

*b. Insuficienţa hepatică moderată (Child Pugh B) impune administrarea selexipag o dată pe zi iar doza iniţială va fi de 200 micrograme pe zi şi crescută cu câte 200 micrograme pe zi pană la doza maximă tolerată dar nu mai mare de 1600 micrograme pe zi; insuficienţă hepatică uşoară (Child Pugh A) nu impune ajustarea dozei*

*c. Insuficienţă renală uşoară sau moderată nu impune ajustarea schemei de administrare dar în insuficienţă renală severă (RFGe < 30 ml/min şi 1,73 m2) nu este necesară modificarea dozei iniţiale dar necesită prudenţă la creşterea dozelor.*

*4. Oprirea tratamentului cu selexipag*

*a. Decizia pacientului de oprire a tratamentului cu selexipag*

*b. Decizia medicului curant de oprire a tratamentului cu selexipag în cazul intoleranţei sau a complianţei foarte scăzute*

*c. Nu se recomandă oprirea bruscă a tratamentului; acesta va putea fi oprit treptat, eventual concomitent cu înlocuirea cu o altă medicaţie vasodilatatorie*

*5. Contraindicaţii*

*a. Insuficienţa hepatică severă (Child Pugh C)*

*b. Hipersensibilitate la selexipag sau excipienţi*

*c. Boala coronariană severă precum angina pectorală instabilă sau infarct miocardic în ultimele 6 luni*

*d. Aritmii severe*

*e. Accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor în ultimele 3 luni*

*f. Utilizare inhibitori puternici CYP2C8 (ex. gemfibrozil)*

*g. Boala pulmonară veno-ocluzivă*

***VI. Prescriptori***

*Prescrierea medicaţiei, precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii din unităţile sanitare care derulează Programul naţional de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară. Protocolul de monitorizare urmăreşte recomandările ghidurilor internaţionale şi va include evaluarea cel puţin de 2 ori pe an prin: ECG, radiografie, ecocardiografie, test de mers 6 min şi BNP sau NTproBNP.*

**#M16**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 318 cod (B06AC05): DCI LANADELUMABUM***

***1. Indicaţie terapeutică***

***Lanadelumabum este indicat pentru prevenirea de rutină a episoadelor recurente de angioedem ereditar (AEE) la pacienţii cu vârsta de 12 ani şi peste.***

***Definiţie***

*AEE este o boală genetică, rară, debilitantă şi cu potenţial letal. Este cauzat, în marea majoritate a cazurilor (AEE tipul 1 şi 2) de deficienţa de C1-inhibitor esterază (C1-INH) (AEE-C1-INH), o serin protează cu rol în inhibarea sistemului complement şi de contact. În tipul 3 de AEE valorile serice ale C1-INH sunt normale (AEE-nC1-INH), iar tabloul clinic, aproape identic cu cel din AEE tipul 1 şi 2, este determinat de mutaţii survenite la nivelul genei factorului de coagulare FXII, a angiopoietinei1, a plasminogenului, a kininogenului1, a mioferlinei sau a genei HS3OST6. În unele cazuri de AEE-nC1-INH cauza rămâne necunoscută.*

*Clinic, AEE se manifestă prin episoade recurente de edem subcutanat dureros localizat, atacuri dureroase abdominale recurente şi obstrucţie a căilor respiratorii superioare.*

*Atacurile cutanate sunt cele mai frecvente. De obicei disconfortul şi durerea împiedică pacientul să-şi poată continua viaţa în ritmul dintre atacuri. Nu necesită spitalizare, dar pacienţii lipsesc de la muncă şi şcoală, unii până la 100 de zile pe an.*

*Atacurile abdominale se manifestă cu durere severă, ocluzie intestinală, greaţă, vărsături, uneori diaree şi deshidratare. Frecvent necesită spitalizare, iar dacă nu sunt recunoscute se soldează cu intervenţii chirurgicale inutile, atacul fiind asemănător abdomenului acut chirurgical.*

*Edemul facial se complică în 30% din cazuri cu edem al căilor respiratorii superioare şi risc de asfixiere prin edem laringian. Mortalitatea pacienţilor netrataţi cu AEE este de aproximativ 30%.*

*Atacurile de AEE apar imprevizibil şi au localizare aleatoare. Numărul atacurilor poate varia de la un atac pe an la 2 - 4 atacuri pe lună. Netratate, atacurile durează 2 - 8 zile. Între atacuri pacientul este asimptomatic.*

***Diagnostic***

*Diagnosticul de AEE se suspicionează pe baza anamnezei familiale, a simptomelor caracteristice bolii şi este confirmat prin modificările specifice de laborator.*

*Anamneza familială: este pozitivă în 75% din cazuri. În 25% din cazuri apar mutaţii de novo (spontane).*

*Simptomele caracteristice bolii sunt: a) episoade recurente de angioedem fără urticarie şi/sau b) dureri abdominale colicative asociate cu greaţă, vărsături şi/sau diaree şi/sau c) edem de căi respiratorii superioare.*

*Scăderea nivelului seric de C4 şi C1-INH (dozare proteică şi/sau activitate) confirmă diagnosticul de AEE tip 1 şi 2.*

*În subtipurile de AEE cu valori normale de C1-INH (tipul 3) diagnosticul este stabilit prin testare genetică (identificarea mutaţiei de la nivelul genei factorului de coagulare FXII, a angiopoietinei1, a plasminogenului, a kininogenului1, a mioferlinei sau a genei HS3OST6).*

***II. Criterii de includere în tratament***

*În programul de tratament cu Lanadelumab pot fi incluşi pacienţii cu vârsta de 12 ani şi peste, cu diagnosticul confirmat de către Centrul de Expertiză de AEE şi înregistraţi la Centrul de Expertiză de AEE. În vederea includerii în tratament, se va solicita consimţământul pacientului (anexa nr. 1).*

*Conform raportului de evaluare a tehnologiilor medicale, pot fi incluşi pacienţii cu vârsta de 12 ani şi peste, cu diagnosticul confirmat de angioedem ereditar cu adresabilitate pentru pacienţii care întrunesc următorul criteriu: sunt prezente 2 sau mai multe atacuri semnificative clinic* ***într-un interval de 8 săptămâni în pofida terapiei simptomatice de urgenţă****.*

*Recomandarea tratamentului cu Lanadelumab se va face individualizat, luând în considerare, la fiecare pacient în parte, activitatea bolii, calitatea vieţii pacientului şi controlul bolii cu medicaţia de urgenţă şi/sau medicaţia profilactică administrată.*

*Iniţierea tratamentului se va face pe baza scrisorii medicale eliberate de Centrul de Expertiză, care va fi reînnoită anual.*

*În primul an de tratament eficienţa şi continuarea acestuia va fi reevaluat şi reavizat de către Centrul de Expertiză de AEE, iniţial la 3 luni după începerea tratamentului, apoi la 6 luni şi apoi anual sau ori de câte ori este nevoie.*

***III. Criterii de excludere din tratament***

*Nu beneficiază de tratament cu Lanadelumab pacienţii cu hipersensibilitate la substanţa activă sau excipienţii produsului.*

*Nu există date clinice disponibile privind utilizarea Lanadelumab la pacienţii cu AEE-nC1-INH.*

*Deoarece există doar un număr limitat de cazuri cu administrarea Lanadelumab în perioada de sarcină, se recomandă evitarea utilizării lui în timpul sarcinii*

*În rarele cazuri în care răspunsul la Lanadelumab nu este satisfăcător, este necesară revizuirea indicaţiei.*

***Contraindicaţii:***

*Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi.*

***IV. Mod de administrare***

*Lanadelumab este un anticorp monoclonal integral uman (IgG1/lanţ uşor - k), care inhibă activitatea proteolitică a kalikreinei plasmatice active. Activitatea crescută a kalikreinei plasmatice cauzează episoade de angioedem la pacienţii cu AEE prin proteoliza kininogenului cu masă moleculară mare (HMWK) cu generarea de HMWK clivat (cHMWK) şi bradikinină. Bradikinina este mediatorul principal în AEE.*

*Lanadelumab oferă un control susţinut al activităţii kalikreinei plasmatice şi, prin urmare, limitează generarea de bradikinină la pacienţii cu AEE.*

*Lanadelumab se prezintă sub formă de soluţie injectabilă în seringă preumplută, care conţine 300 mg substanţă activă în 2 ml soluţie.*

*Lanadelumab este destinat doar pentru administrare subcutanată, la nivelul abdomenului, coapselor şi partea supero-externă a braţelor. Se recomandă alternarea locului de injectare.*

*Lanadelumab poate fi prescris şi administrat de medicul specialist alergolog, pediatru, dermatolog, de medicină internă sau medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE.*

*Decizia de utilizare a tratamentului la domiciliu şi/sau de auto-administrare pentru un anumit pacient trebuie luată de către medicul expert în tratamentul AEE, care trebuie să se asigure că este oferit instructajul adecvat, şi să verifice la intervale regulate, modul de administrare al tratamentului.*

*Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentului, se va nota numărul lotului după fiecare administrare.*

***V. Doze:***

*Doza iniţială recomandată este de 300 mg lanadelumab la interval de 2 săptămâni.*

*La pacienţii care sunt în stare stabilă şi în timpul tratamentului nu mai prezintă atacuri, poate fi luată în considerare o reducere a dozei de 300 mg Lanadelumab la intervalul de 4 săptămâni, în special la pacienţii cu greutate redusă.*

*În primul an de tratament Centrul de Expertiză de AEE va reevalua eficienţa tratamentului şi va decide continuarea acestuia, iniţial la 3 luni de la începerea utilizării medicaţiei, apoi la 6 luni şi ulterior anual sau ori de câte ori este nevoie.*

***Observaţie!***

*Lanadelumab se administrează doar pentru prevenţia de rutină a episoadelor acute de AEE şi NU este destinat tratamentului episoadelor acute de AEE, astfel încât pe tot parcursul tratamentului curativ de lungă durată pacientul trebuie să aibă la dispoziţie medicaţie de urgenţă/de tratament al atacurilor (Icatibant, C1-INH derivat din plasmă sau recombinant) şi acesta va fi administrat la nevoie. În caz de indisponibilitate al acestora se va administra plasma proaspăt congelată.*

*În caz de edem de căi respiratorii superioare (laringian) pacientul necesită supraveghere medicală atentă într-un serviciu de urgenţă timp de 24 de ore datorită impredictibilităţii evoluţiei severităţii obstrucţiei. În cazul edemului progresiv al căilor aeriene superioare care nu răspunde la tratamentul specific utilizat, se va lua în considerare intubarea traheală sau traheotomia.*

***VI. Prescriere şi monitorizarea tratamentului***

*Lanadelumab poate fi prescris de medicul specialist alergolog, pediatru, dermatolog, de genetică medicală, medicină internă sau medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE. Această scrisoare medicală are termen de valabilitate de 1 an.*

*Iniţial se va prescrie doza de Lanadelumab necesară pentru 1 lună de tratament, cu prelungirea acesteia în funcţie de durata tratamentului (din 3 în 3 luni).*

*În primul an de tratament, Centrul de Expertiză de AEE va reevalua eficienţa tratamentului şi va indica continuarea/întreruperea acestuia, iniţial la 3 luni de la începerea utilizării medicaţiei, apoi la 6 luni şi apoi anual sau ori de câte ori este nevoie.*

**#M16**

ANEXA 1

***CONSIMŢĂMÂNT PACIENT***

*Subsemnata/ul .........................................................., CNP: .......................................*

*Domiciliat/ă în str. ...................................................., nr. ....., bl. ....., sc. ....., et. ....., ap. ....., sector .................., localitatea ................................., judeţul .........................., telefon ......................, având diagnosticul ........................................................... sunt de acord să urmez tratamentul cu ...............................................................*

*Am fost informat/ă asupra importanţei, efectelor şi consecinţelor administrării acestei terapii cu produse biologice.*

*Mă declar de acord cu instituirea acestui tratament precum şi a tuturor examenelor clinice şi de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.*

*Mă declar de acord să urmez instrucţiunile medicului curant, să răspund la întrebări şi să semnalez în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.*

*Medicul specialist care a recomandat tratamentul:*

*...................................................................*

*Unitatea sanitară unde se desfăşoară monitorizarea tratamentului*

*...................................................................*

*Vă rugăm să răspundeţi la întrebările de mai jos încercuind răspunsul potrivit:*

*1. Aţi discutat cu medicul curant despre tratamentul pe care îl veţi urma?*

*DA/NU*

*2. Aţi înţeles care sunt beneficiile şi riscurile acestui tratament?*

*DA/NU*

*3. Aţi luat cunoştinţă despre reacţiile adverse ale acestui tratament?*

*DA/NU*

*4. Sunteţi de acord să urmaţi acest tratament?*

*DA/NU*

*Numele/prenumele Data: Semnătura pacientului:*

*pacientului*

*(completaţi cu majuscule):*

**#M6**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 319 cod (C03XA01): DCI TOLVAPTAN***

***Introducere***

*Scopul actualului protocol este de a prezenta indicaţia terapeutică a Tolvaptanului la pacienţii cu BPRTAD din România, precum şi etapele necesare pentru iniţierea, ajustarea, oprirea şi monitorizarea tratamentului*

*Boala polichistică renală cu transmitere autozomal dominantă (BPRTAD) reprezintă cea mai frecventă afecţiune renală genetică şi a 4-a cauză a bolii cronice de rinichi (BCR), având un risc de transmitere genetic de 1 caz la 1000 de naşteri. În România prevalenţa estimată a bolii este de 1,8 cazuri la 10.000 de locuitori. Această patologie se caracterizează prin dezvoltarea şi expansiunea continuă de chisturi renale multiple bilateral, ce determină alterarea arhitecturii renale, mărirea în dimensiuni a rinichilor şi pierderea progresivă a funcţiei renale.*

*Pacienţii cu BPRTAD prezintă heterogenitate genetică şi variabilitate fenotipică. În 78% din cazuri este implicată o mutaţie a genei PKD 1, localizată pe cromozomul 16, ce codifică policistina 1, în 15% din cazuri o mutaţie a genei PKD 2, localizată pe cromozomul 4, ce codifică policistina 2, în 0,3% din cazuri este incriminat un defect al genei GANAB ce codifică subunitatea alfa a glucozidazei II, în 0,1% din cazuri un defect al genei ALG9 sau DNAJB11, iar în 7% din cazuri anomalia genetică este necunoscută. Mutaţiile de tip truncat sunt mai frecvente şi se asociază cu un fenotip mai sever comparativ cu cele de tip non-truncat.*

*Evoluţia naturală a bolii pentru majoritatea pacienţilor prezintă o etapă iniţială de hiperfiltrare, în care funcţia renală se menţine la valori normale, iar odată cu pierderea a >/= 50% din nefronii funcţionali apare scăderea evidentă a ratei de filtrare glomerulară (RFG) şi progresia către BCR în stadiul final, la o vârstă medie de ~ 60 de ani. Pentru a evalua mai eficient variabilitatea fenotipică din BPRAD, pacienţii au fost divizaţi în două mari categorii, în funcţie de evoluţia către necesitatea de substituţie a funcţiei renale: evoluţie lent progresivă şi rapid progresivă. S-a observat faptul că o serie de factori demografici, genetici, de mediu, clinici şi paraclinici se asociază cu severitatea, prognosticul, evoluţia mai rapidă a BPRTAD către BCR în stadiul final şi pot explica variabilitatea fenotipică (Tabelul 1).*

*Interacţiunea complexă dintre aceşti factori prognostici influenţează dezvoltarea şi rata de creştere a masei chistice, iar efectul lor cumulativ asupra fenotipului bolii legat de progresie poate fi evaluat prin intermediul celor mai importante două metode validate în studii clinice: volumul total renal ajustat pentru înălţime şi vârstă (clasificarea Mayo) şi rata de declin a funcţiei renale.*

*Tabelul 1. Factori prognostici asociaţi cu severitatea şi evoluţia rapidă a BPRTAD:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Categorie*** *|* ***Tip factor prognostic*** *|*

*|* ***factor*** *| |*

*|* ***prognostic*** *| |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Demografici*** *| Genul masculin |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Genetici*** *| Mutaţia genei PKD1 |*

*| | Tip mutaţie: truncată |*

*| | Istoric familial de BCR în stadiul final </= 55 ani|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***De mediu*** *| Fumatul |*

*| | Dietă hiperproteică |*

*| | Aport scăzut de lichide |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Clinici*** *| Episoade repetate de hematurie macroscopică, |*

*| | ruptura chisturilor, infecţiile multiple de tract |*

*| | urinar < 35 ani |*

*| | Debut HTA < 35 ani |*

*| | Obezitatea |*

*| | Episoade de injurie acută a rinichiului |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Paraclinici*** *| Proteinuria > 1 g/zi |*

*| | Nivel ↑ al copeptinei |*

*| | Volum total renal mare (>/= 600 cm3/m) |*

*| | Flux sangvin renal ↓ |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Abrevieri: PKD - polycystic kindey disease; BCR - boală cronică de rinichi; HTA - hipertensiune arterială; ↑ - crescut; ↓ - scăzut;*

*Identificarea pacienţilor la risc de a dezvolta forme rapid progresive de BPRTAD este importantă în vederea implementării precoce a măsurilor terapeutice generale, dar mai ales specifice de încetinire a progresiei. Managementul pacienţilor bazat strict pe aplicarea măsurilor generale de tratament ale BCR şi a tratamentului simptomatic sau al complicaţiilor este insuficient pentru a limita progresia bolii şi degradarea funcţiei renale.*

***I. Indicaţia terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)***

*Tolvaptanul este indicat pentru încetinirea progresiei dezvoltării chisturilor şi a insuficienţei renale în BPRTAD, la pacienţi adulţi cu BCR stadiile G1 - G3 la iniţierea tratamentului şi dovezi de evoluţie rapid progresivă a bolii.*

***II. Criterii pentru iniţierea tratamentului***

***1. Criterii de includere***

***A. Vârsta peste 18 ani***

***Nota:*** *la pacienţii peste 55 de ani tratamentul se iniţiază doar dacă beneficiile depăşesc riscurile potenţiale.*

***B. Diagnostic de BPRTAD*** *[19]*

*Confirmarea diagnosticului de BPRTAD poate fi realizată astfel:*

*• Pentru pacienţii cu istoric familial de BPRTAD: pe baza criteriilor imagistice ultrasonografice unificate Pei-Ravine, modificate în raport cu vârsta (Tabelul 2);*

*• Pentru pacienţii fără istoric familial de BPRTAD: prin identificarea imagistică (utilizând orice metodă imagistică) a cel puţin 10 chisturi, cu dimensiuni >/= 5 mm, pe fiecare rinichi;*

*Tabelul 2. Diagnosticul BPRTAD conform criteriilor ultrasonografice unificate Pei-Ravine, modificate în raport cu vârsta:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| |* ***Criteria imagistice de diagnostic ale BPRTAD*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Vârsta (ani)*** *|* ***Istoric familial pozitiv*** *|* ***Istoric familial absent/*** *|*

*| | |* ***necunoscut*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 15 - 39 | >/= 3 chisturi (total) | >/= 10 chisturi (>/= 5 mm)|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| în fiecare rinichi, prin |*

*| 40 - 59 | >/= 2 chisturi în fiecare| orice metodă imagistică |*

*| | rinichi | (ecografie, tomografie |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| computerizată, imagistică |*

*| >/= 60 | >/= 4 chisturi în fiecare| prin rezonanţă magnetică) |*

*| | rinichi | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Abrevieri: BPRTAD: boală polichistică renală cu transmitere autozomal dominantă; mm - milimetri;*

***C. BCR stadiile G1 - G3 (G3a şi G3b)***

*• Se recomandă iniţierea tratamentului cu Tolvaptan la pacienţii cu RFGe >/= 30 ml/min/1.73 m2 (stadiile G1 - G3);*

*• Stadializarea bolii cronice de rinichi se va face pe baza ratei de filtrare glomerulară, estimată prin formula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).*

***D. Formă rapid progresivă a bolii***

*Forma rapid progresivă a bolii poate fi documentată pe baza criteriului imagistic* ***sau*** *a celui legat de funcţia renală.*

*Criteriu imagistic*

*• Se recomandă ca criteriul imagistic să reprezinte principala metodă de evaluare a formelor rapid progresive de BPRTAD, în vederea stabilirii eligibilităţii tratamentului cu Tolvaptan.*

*• În cadrul evaluării este necesară măsurarea volumetriei renale totale ajustate pentru înălţime şi vârstă prin imagistică prin rezonanţă magnetică (IRM) sau tomografie computerizată (CT) de abdomen şi pelvis, fără substanţă de contrast, folosind clasificarea Mayo. Aceasta se bazează pe măsurarea lăţimii, înălţimii, lungimii în plan sagital şi în plan coronal, urmată de calcularea volumului renal printr-o ecuaţie elipsoidă. Pentru calcul se poate accesa platforma online: https://www.mayo.edu/research/documents/pkd-center-adpkd-classification/doc-20094754.*

*• Pentru îndeplinirea criteriului este necesară încadrarea pacientului într-una din clasele Mayo cu risc de progresie rapidă şi morfologie tipică (1C, 1D, 1E).*

*• Pentru pacienţii cu ax lung al rinichilor > 16.5 cm, identificat ecografic, şi vârsta < 45 de ani este necesară confirmarea/infirmarea formei rapid progresivă prin măsurarea volumetriei renale ajustată pentru înălţime şi vârstă (clasă Mayo 1C - 1E), pentru a limita posibilitatea excluderii pacienţilor tineri cu ax lung < 16.5, dar formă rapid progresivă, dar şi pentru a reduce riscul interpretării eronate a formelor atipice de BPRTAD sau a includerii pacienţilor cu forme lent progresive.*

*Criteriul funcţiei renale.*

*• Utilizarea acestui criteriu necesită disponibilitatea valorilor creatininei şi a ratei de filtrare glomerulară estimată prin formula CKD-EPI în dinamică. Un pacient poate fi definit cu formă rapid progresivă a bolii pe baza declinului RFGe dacă:*

*- Există un declin susţinut al RFGe cu >/= 2.5 ml/min/1.73 m2 pe an, pe o perioadă de 5 ani. Pentru îndeplinirea acestui criteriu se recomandă determinarea a cel puţin 5 valori ale creatininei şi RFGe pe perioada celor 5 ani, dintre care cel puţin 1 determinare pe an, timp de 3 ani şi condiţia ca ultima determinare să fie cu cel mult 6 săptămâni anterior evaluării pentru iniţierea tratamentului cu Tolvaptan.*

*- Există un declin susţinut al RFGe cu > 5 ml/min/1.73 m2 pe parcursul a 12 luni. Se recomandă determinarea a cel puţin 4 valori a creatininei serice, 1 determinare la 3 luni, pe parcursul unui an, iar ultima determinare să fie realizată cu cu cel mult 6 săptămâni anterior evaluării pentru eligibilitatea tratamentului cu Tolvaptan.*

*• În situaţia în care pacientul îndeplineşte criteriul funcţiei renale de progresie rapidă a bolii, dar asociază concomitent alţi factori de risc ce pot influenţa declinul RFGe [proteinurie >/= 1 g/zi, hipertensiune arterială severă necontrolată, diabet zaharat, afecţiuni vasculare (boală coronariană ischemică, accident vascular cerebral), administrare de medicaţie cu potenţial nefrotoxic)] este indicată aplicarea criteriului imagistic în mod complementar pentru a evalua riscul de progresie rapidă (clasele Mayo 1C - 1E).*

***2. Criterii de excludere***

*Criteriile de excludere se aplică anterior iniţierii Tolvaptanului şi se adresează situaţiilor în care medicament nu şi-a dovedit eficienţa sau în cazul în care acesta este contraindicat.*

***A. Vârsta < 18 ani sau >/= 56 de ani\*)***

***B. Forma atipică de BPRTAD (clasă Mayo 2)***

***C. BCR stadiile G4 - G5 (inclusiv dializă şi transplant)***

***D. Formă lent evolutivă a bolii (clasă Mayo 1A şi 1B)***

***E. Contraindicaţii (vezi contraindicaţii)***

*------------*

*\*) la pacienţii peste 55 de ani tratamentul se iniţiază doar dacă beneficiile depăşesc riscurile potenţiale.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Confirmare diagnostic BPRTAD |*

*| şi |*

*| vârstă între 18 - 55 ani |*

*| şi |*

*| RFGe >/= 30 ml/min/1.73 m2 (CKD-EPI)|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Confirmare formă rapid |*

*\_\_\_\_\_\_| progresivă a bolii |\_\_\_\_\_\_*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |*

*\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_*

*| VTR ajustat pentru | | Declinul RFGe |*

*| înălţime şi vârstă | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| (IRM sau CT) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |*

*| | | |*

*\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|Formă atipică | |Formă tipică| |Formă tipică| |↓ RFGe >/= 2.5 ml/ |*

*|(clasă Mayo 2)| |(clasă Mayo | |(clasă Mayo | |min/1.73 m2/an, 5 ani|*

*| | |1A sau 1B) | |1C - 1E) | | sau |*

*| | | | | | |↓ RFGe > 5 ml/min/ |*

*| | | | | | |1.73 m2/an |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Forma lent progresivă | | Formă rapid progresivă|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Măsuri generale de | | Indicaţie Tolvaptan |*

*| tratament | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |*

*↑ \_\_\_ |*

*| / \ \_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_( Da )\_\_\_\_\_| Evaluare |*

*\\_\_\_/ | contraindicaţii |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|*

*\_↓\_*

*/ \*

*( Nu )*

*\\_\_\_/*

*|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Iniţiere, titrare şi |*

*| optimizare Tolvaptan |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|*

*\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_*

*| Monitorizare |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| |*

*\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_ \_\_\_\_↓\_\_\_\_*

*| Eficienţă | | Reacţii |*

*| tratament | | adverse |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Figura 1. Algoritm de evaluare a eligibilităţii pentru tratamentul cu Tolvaptan şi monitorizare (Abrevieri: BPRTAD - boală polichistică renală cu transmitere autozomal dominantă; RFGe - rată de filtrare glomerulară estimată; CKD-EPI - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; VTR - volum total renal; IRM - imagistică prin rezonanţă magnetică; CT - tomografie computerizată;*

***III. Tratament***

***1. Medicament***

*Tolvaptanul este un antagonist selectiv al receptorului V2 al vasopresinei localizat la nivelul membranei bazolaterale a celulei principale din tubul colector şi conector a nefronului distal. Prin blocarea acţiunii vasopresinei pe receptorul V2, Tolvaptanul produce scăderea AMPc intracelular, inhibarea proliferării celulare şi a secreţiei fluide, respectiv inhibarea formării chisturilor, încetinirea progresiei sau regresia acestora. Prin aceste mecanisme Tolvaptanul reduce creşterea volumetriei renale şi încetineşte progresia bolii cronice de rinichi la pacienţii cu BPRTAD, oferind nefroprotecţie. Afinitatea Tolvaptanului pentru receptorul V2 este de 1,8 ori mai mare decât cea a vasopresinei endogene.*

***2. Compoziţia***

*Un comprimat conţine substanţa activă (Tolvaptan) şi excipienţi (amidon de porumb, hidroxipropilceluloză, lactoză monohidrat, stearat de magneziu, celuloză microcristalină, lac de aluminiu indigo carmin).*

***3. Doza şi modul de administrare***

*• Tolvaptanul trebuie administrat oral în doză zilnică totală de 60 mg, 90 mg sau 120 mg, în funcţie de tolerabilitate, divizată în două prize pe zi, doza de dimineaţă fiind mai mare decât cea de după-amiază;*

*• Doza de dimineaţă este recomandat să se administreze cu cel puţin 30 de minute înainte de micul dejun, iar doza de după-amiază poate fi luată cu sau fără alimente la interval de 8 h distanţă de doza de dimineaţă, preferabil anterior orei 4 p.m. pentru a diminua riscul de nicturie. (Tabelul 3);*

*• Comprimatele trebuie înghiţite fără să fie mestecate, cu un pahar cu apă. Tolvaptanul nu trebuie administrat cu suc de grapefruit.*

***Tabelul 3.*** *Doza şi modul de administrare a Tolvaptanului:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Doza zilnică*** *|* ***Doza zilnică*** *|* ***Mod de administrare*** *|*

*|* ***divizată*** *|* ***totală*** *| |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 45 mg + 15 mg | 60 mg |* ***Doza I:*** *cu 30 minute înainte |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| de masa de dimineaţă |*

*| 60 mg + 30 mg | 90 mg |* ***Doza II:*** *cu sau fără alimente |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |*

*| 90 mg + 30 mg | 120 mg |* ***Interval între doze:*** *8 h |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***4. Ajustarea dozelor***

*• Doza iniţială recomandată de Tolvaptan este de 60 mg/zi, divizată în 2 prize (45 mg + 15 mg), prima priză de 45 mg administrată înainte de masa de dimineaţă, iar cea de-a două priză de 15 mg, administrată 8 h mai târziu. Ulterior, se recomandă ajustarea treptată a dozei iniţiale, în sens crescător, la o doză divizată de 90 mg/zi (60 mg + 30 mg), respectiv la 120 mg/zi (90 mg + 30 mg). Escaladarea treptată a dozelor se recomandă să fie efectuată la intervale cel puţin săptămânale, în funcţie de tolerabilitate;*

*• În caz de intoleranţă (poliurie/polidipsie excesivă, hipernatremie, creşterea creatininei între 20 - 30% din valoarea de bază), dozele pot fi ajustate treptat în sens descrescător, dar cu păstrarea divizării dozelor şi menţinerea dozei mai mari în prima parte a zilei;*

*• Se recomandă menţinerea dozei maxime tolerate de Tolvaptan;*

*• Deoarece Tolvaptanul este metabolizat intens la nivelul ficatului, aproape exclusiv de către CYP3A, în cazul tratamentului concomitent cu inhibitori puternici sau moderaţi ai CYP3A (Atazanavir, Claritromicină, Darunavir, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Lopinavir, Mifepristonă, Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir, Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir + dasabuvir, Posaconazol, Ritonavir, Voriconazole) este necesară reducerea dozelor de Tolvaptan, prin administrarea într-o singură priză pe zi, conform precizărilor din Tabelul 4:*

***Tabelul 4.*** *Ajustarea dozelor de Tolvaptan în contextul utilizării concomitente de inhibitori puternici ai CYP3A:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Doza zilnică divizată*** *|* ***Doza zilnică ajustată*** *|*

*|* ***(normal)*** *|* ***(1 singură priză)*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 45 mg + 15 mg | 15 mg |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 60 mg + 30 mg | 30 mg |*

*| | 15 mg (dacă doza de 30 mg |*

*| | nu este tolerată) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 90 mg + 30 mg | 30 mg |*

*| | 15 mg (dacă doza de 30 mg |*

*| | nu este tolerată) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*• În cazul tratamentului concomitent cu inhibitori moderaţi ai CYP3A (Diltiazem, Verapamil, Dronedarone, Eritromicină, Fluconazol, Imatinib, Nilotinib, sucul de grapefruit), reducerea dozelor de Tolvaptan se va face menţinându-se administrarea în două prize, conform precizărilor din Tabelul 5:*

***Tabelul 5.*** *Ajustarea dozelor de Tolvaptan în contextul utilizării concomitente de inhibitori moderaţi ai CYP3A:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Doza zilnică divizată*** *|* ***Doza zilnică ajustată*** *|*

*|* ***(normal)*** *|* ***(2 prize)*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 45 mg + 15 mg | 15 mg + 15 mg |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 60 mg + 30 mg | 30 mg + 15 mg |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 90 mg + 30 mg | 45 mg + 15 mg |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*) Se pot realiza ajustări suplimentare în caz de intoleranţă la ajustarea iniţială.*

***5. Reacţii adverse***

*• Cele mai frecvente reacţii adverse la administrarea de Tolvaptan sunt descrise în Tabelul 6;*

*• Se recomandă informarea pacientului anterior iniţierii tratamentului, cu privire la potenţialele reacţii adverse, frecvenţa apariţiei lor, impactul pe calitatea vieţii şi educarea cu privire la măsurile ce pot reduce sau corecta apariţia acestora.*

***Tabelul 6.*** *Reacţii adverse frecvente la administrarea de Tolvaptan:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Tipul reacţiei adverse*** *|* ***Frecvenţa*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Senzaţia de sete | 44% |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Poliuria | 38% |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Nocturia | 29% |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Polakiuria | 23% |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Polidipsia | 10% |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Citoliză hepatică | 6% |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Hipernatremie | 4% |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Sindrom de colestază | 0.2% |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***IV. Contraindicaţii***

*1. Hipersensibilitate la substanţa activă, la oricare dintre excipienţi, la benzazepină sau derivaţi de benzazepină;*

*2. Valori crescute ale enzimelor hepatice şi/sau semne sau simptome de afectare hepatică înainte de începerea tratamentului, care îndeplinesc criteriile pentru oprirea definitivă a tratamentului cu Tolvaptan;*

*3. Anurie;*

*4. Hipovolemie;*

*5. Hipernatremie;*

*6. Pacienţi care nu pot percepe sau răspunde la senzaţia de sete;*

*7. Sarcină;*

*8. Alăptare;*

*9. Obstrucţia necorectabilă a tractului urinar.*

***V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

***1. Hepatotoxicitate***

*• Se recomandă determinarea ALT (alanilaminotransferaza), AST (aspartataminotransferaza) şi a bilirubinei totale anterior iniţierii tratamentului cu Tolvaptan, la 2 săptămâni şi 4 săptămâni după iniţiere, apoi lunar timp de 18 luni şi ulterior, la fiecare 3 luni;*

*• Se recomandă monitorizarea concomitentă a simptomelor sugestive pentru injuria hepatică (fatigabilitate, anorexie, greaţă, durere în hipocondrul drept, vărsături, febră, erupţii cutanate tranzitorii, prurit, urină hipercromă sau icter);*

*• Nu se recomandă iniţierea tratamentului la pacienţi cu citoliză hepatică care au criterii de oprire permanentă a medicamentului (vezi Criterii pentru oprirea temporară sau permanentă a Tolvaptanului);*

*• Oprirea temporară sau permanentă a medicamentului se ca face în funcţie de valoarea transaminazelor, dinamica lor şi a simptomelor (vezi Criterii pentru oprirea temporară sau permanentă a Tolvaptanului).*

***2. Poliuria, polidipsia, hipovolemia şi aportul de apă***

*• Se recomandă consilierea pacienţilor anterior iniţierii tratamentului cu Tolvaptan cu privire la apariţia senzaţiei de sete, accesul la apă, aportul adecvat de apă (cel puţin 2 - 3 L/zi), potenţialelor reacţii adverse asociate şi a impactului asupra calităţii vieţii;*

*• Se recomandă informarea pacienţilor anterior iniţierii tratamentului cu Tolvaptan cu privire la apariţia poliuriei ca cel mai frecvent efect advers posibil, cât şi al nicturiei;*

*• Este necesară informarea cu privire la orarul de administrare al celei de-a doua doze înainte de ora 16:00 pentru a preveni nicturia excesivă;*

*• Se recomandă implementarea de măsuri suplimentare dacă poliuria devine o complicaţie ce influenţează aderenţa la tratament: implementarea unei diete hiposodate (< 2 g sare/zi), reducerea dozei de Tolvaptan (mai ales a celei de-a doua prize, dacă nicturia este principala problemă);*

*• Nu se recomandă asocierea de diuretice tiazidice pentru a reduce poliuria;*

*• Pacienţii trebuie instruiţi să bea apă la primul semn de sete, în scopul de a evita setea excesivă sau deshidratarea;*

*• Se recomandă monitorizarea regulată a greutăţii corporale şi a raportului seric creatinină/uree.*

***3. Hipernatremia***

*• Prezenţa hipernatremiei anterior iniţierii tratamentului reprezintă o contraindicaţie de administrare a Tolvaptanului;*

*• Apariţia hipernatremiei după iniţierea tratamentului cu Tolvaptan poate fi prezentă în ~ 4% din cazuri, de obicei corectabilă după creşterea aportului de apă şi/sau scăderea dozelor, rar fiind o cauză de oprire a tratamentului;*

*• Se recomandă monitorizarea regulată a sodiului plasmatic.*

***4. Hiperuricemie***

*• Administrarea de Tolvaptan poate induce hiperuricemie şi risc de apariţie a gutei prin scăderea excreţiei urinare de acid uric, dar acestea reprezintă rar o indicaţie de oprire a medicamentului;*

*• Nivelul seric al acidului uric ar trebui monitorizat regulat.*

***5. Patologie reno-urinară obstructivă***

*• Pacienţii cu patologie obstructivă de tract reno-urinar (ex: hipertrofie de prostată) prezintă un risc crescut de a dezvolta retenţie acută de urină în contextul utilizării de Tolvaptan, prin urmare necesită monitorizarea atentă a volumului urinar şi eventual evaluare ecografică.*

***VI. Monitorizarea tratamentului şi criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice***

*În prezent nu există markeri specifici de evaluare a eficienţei Tolvaptanului asupra încetinirii ratei de progresie a bolii. Deşi, scăderea osmolalităţii urinare asociată cu prezenţa poliuriei şi un nivel crescut al copeptinei serice ar putea reflecta aderenţa şi răspunsul la tratament, nu există suficiente date pentru a recomanda determinarea lor de rutină în practica curentă (are o valoare limitată la nivel individual).*

*La acest moment monitorizarea eficienţei tratamentului se bazează pe evaluarea:*

*• ratei anuale de declin a RFGe observată faţă de cea anticipată, pe baza determinărilor creatinei serice în decursul unui an*

*• ratei de creştere a volumului total renal prin evaluare IRM sau CT la 3 ani, utilizând clasificarea Mayo*

***Tabelul 7.*** *Recomandări generale de monitorizare*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Tip*** *|* ***Criterii şi mijloace*** *|* ***Periodicitate*** *|*

*|* ***monitorizare****| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Generală*** *| Examen clinic complet | Iniţial şi la |*

*| | Monitorizare specifică: diureză, | fiecare reevaluare |*

*| | greutate corporală, semne şi | |*

*| | simptome injurie hepatică, | |*

*| | hipovolemie, hipernatremie, gută.| |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Educare pacienţi pentru | Permanent |*

*| | monitorizare volum urinar şi | |*

*| | greutăţii corporale | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Educare pacienţi pentru | Permanent |*

*| | monitorizare şi raportare semne | |*

*| | şi simptome asociate cu afectare | |*

*| | hepatică, hipovolemie, | |*

*| | hipernatremie | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Educare pacienţi cu privire la | Permanent |*

*| | situaţiile când este necesară | |*

*| | oprirea temporară a medicaţiei | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Analize de*** *| Creatinină, RFGe, acid uric, | Iniţial la 2 |*

*|* ***laborator*** *| raport creatinină/uree | săptămâni, |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| respectiv 4 |*

*| | AST, ALT, bilirubină totală | săptămâni de la |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| iniţierea |*

*| | Sodiu plasmatic | Tolvaptanului, apoi|*

*| | | lunar până la 18 |*

*| | | luni şi ulterior la|*

*| | | fiecare 3 luni |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Hemogramă | Variabil, în |*

*| | | funcţie de stadiul |*

*| | | BCR sau de situaţia|*

*| | | clinică |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Examen de urină: sumar, sediment,| La fiecare evaluare|*

*| | proteinurie/24 h | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Imagistică*** *| Ecografie abdomino-pelvină | Iniţial, la fiecare|*

*| | | 6 luni şi în caz de|*

*| | | necesitate |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | IRM sau CT abdomino-pelvin nativ | La fiecare 3 ani |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Abrevieri: RFGe - rată de filtrare glomerulară estimată; AST - aspartataminotransferaza; ALT - alanilaminotransferaza; BCR - boală cronică de rinichi; IRM - imagistică prin rezonanţă magnetică; CT - tomografie computerizată;*

***VII. Criterii pentru oprirea temporară sau permanentă a Tolvaptanului***

***1. Oprirea temporară:***

*• În cazul confirmării valorilor susţinut crescute sau în creştere ale transaminazelor </= 2 ori a limitei superioare a valorii normale (LSVN). Dacă la 48 - 72 h de la oprirea temporară a Tolvaptanului se observă creşterile semnificative (>/= 3 ori LSVN) şi/sau simptomele clinice de afectare hepatică se recomandă oprirea permanentă a medicamentului. Dacă la 48 - 72 h de la oprirea temporară a Tolvaptanului, valorile ALT şi AST se menţin < 3 ori valoarea LSVN sau se normalizează, tratamentul poate fi continuat cu precauţie, cu monitorizare frecventă, la doze similare sau inferioare, deoarece valorile transaminazelor par să se stabilizeze la continuarea tratamentului la unii pacienţi;*

*• În contextul unor situaţii ce cresc riscul de deshidratare: vărsături, diaree, transpiraţii profuze, aport limitat de lichide.*

*• Cu 24 - 48 h anterior unei intervenţii chirurgicale şi reluare în momentul în care pacientul este capabil de hidratare adecvată;*

*• În situaţia creşterii creatininei serice cu > 30% din valoarea de bază.*

*• De menţionat faptul că este obligatorie educarea pacienţilor cu privire la situaţiile când este necesară oprirea temporară a medicaţiei.*

***2. Oprirea definitivă:***

*• ALT sau AST > 8 ori LSVN;*

*• ALT sau AST > 5 ori LSVN, pentru mai mult de 2 săptămâni;*

*• ALT sau AST > 3 ori LSVN şi (BT > 2 ori LSVN sau raportul internaţional normalizat [INR] > 1,5);*

*• ALT sau AST > 3 ori LSVN cu simptomele persistente de afectare hepatică (fatigabilitate, anorexie, greaţă, durere în hipocondrul drept, vărsături, febră, erupţii cutanate tranzitorii, prurit, urină hipercromă sau icter);*

*• Evoluţia pacientului către BCR stadiul G5 (RFGe < 15 ml/min/1.73 m2);*

*• Anafilaxie la administrarea medicamentului.*

***VIII. Prescriptori***

*Tratamentul va fi iniţiat, continuat şi monitorizat de medicii din specialitatea nefrologie.*

**#M6**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 320 cod (J02AB02): DCI KETOCONAZOLUM (comprimate 200 MG)***

***I. Indicaţia terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum)***

*Tratamentul sindromului Cushing endogen la adulţi şi adolescenţi cu vârsta peste 12 ani la care intervenţia chirurgicală nu a normalizat secreţia de cortizol, preoperator la pacienţii cu sindrom Cushing sever sau la pacienţii la care intervenţia chirurgicală nu reprezintă o opţiune.*

*Sindromul Cushing este o afecţiune rară, caracterizată prin hipersecreţie endogenă de cortisol şi care netratată creşte mortalitatea pacienţilor de 1,7 - 4,8 ori faţă de populaţia generală. Se asociază cu comorbidităţi importante care scad calitatea vieţii pacienţilor şi îi reduc supravieţuirea: diabet zaharat, hipertensiune arterială, status procoagulant, infecţii, osteoporoză cu fracturi, tulburări de creştere la copii. Hipersecreţia de cortisol se poate datora unei tumori hipofizare secretante de ACTH, unei tumori cu secreţie ectopică de ACTH, unei tumori benigne sau maligne suprarenale secretante de cortisol sau unei hiperplazii suprarenale ACTH independente.*

***II. Criterii de includere şi excludere***

***1. Categorii de pacienţi eligibili***

*a) Pacient cu cel puţin unul din semnele clinice de sindrom Cushing: redistribuţie centripetă a ţesutului adipos, facies pletoric, vergeturi violacee, fragilitate vasculară, hipertensiune arterială, hipogonadism, hirsutism la femei, depresie, miopatie proximală, osteoporoză şi risc de fracturi de fragilitate*

*şi*

*b) Diagnostic de sindrom Cushing endogen certificat prin prezenta a cel puţin două teste pozitive din următoarele trei:*

*- lipsa supresiei cortizolului seric < 1,8 µg/dl sau 50 nmol/l după testul de supresie la dexametazonă 1 mg overnight sau 2 mg x 2 zile*

*- două valori crescute ale cortizolului liber urinar - urina/24 h*

*- pierderea bioritmului cortizolului: valori crescute ale cortizolului salivar sau plasmatic la ora 23:00*

*şi*

*c) Pacient aflat în una din situaţiile următoare:*

*- Postoperator, în condiţiile persistenţei hipercortizolismului*

*- Preoperator, la pacienţii cu sindrom Cushing sever*

*- Intervenţia chirurgicală nu reprezintă o opţiune datorită comorbidităţilor sau lipsei de localizare a tumorii*

***2. Evaluări minime pentru iniţierea tratamentului***

***Vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog dintr-o clinică universitară.***

*a) Valori crescute ale cortisolului liber urinar (cel puţin două măsurători)*

*sau*

*b) Testul de inhibiţie cu Dexametazonă 1 mg overnight sau cu Dexametazonă în doză mică: 2 mg x 2 zile cu lipsa supresiei cortizolului plasmatic sub 1,8 µg/dl (50 nmol/l)*

*c) dozarea cortizolului plasmatic sau salivar la ora 23:00 cu valori crescute*

*şi*

*d) ACTH plasmatic*

*e) Teste imagistice (CT sau IRM hipofizar/suprarenale/alte localizări conform etiologiei)*

*f) Enzimele hepatice: ALT, AST; GGT, fosfataza alcalină, bilirubina totală*

*g) Consultul cardiologic şi EKG*

*h) Evaluarea funcţiei hipofizare în cazul pacienţilor cu boala Cushing*

***3. Criterii de excludere***

*a) Sindrom Cushing vindecat postoperator sau postiradiere*

*b) Sindrom de citoliză hepatică (ALT, AST > 2 x LSN)*

*c) Hipersensibilitate la substanţa activă sau la excipienţi*

*d) Medicaţie concomitentă cu oricare dintre medicamentele cu care poate interacţiona şi pot cauza reacţii adverse cu potenţial letal (vezi punctul V - Atenţionări şi precauţii speciale)*

*e) Sarcină şi alăptare*

*f) Prelungirea intervalului QTc, congenitală sau dobândită, documentată*

***III. Tratament***

*Tratamentul de primă intenţie în sindromul Cushing este tratamentul chirurgical, fie adenomectomie hipofizară la pacienţii cu boală Cushing, excizia chirurgicală a tumorii cu secreţie ectopică de ACTH, suprarenalectomie uni sau bilaterală în restul cazurilor de sindrom Cushing.*

*Tratamentul medicamentos este de obicei un tratament de-a doua linie, fiind rezervat pacienţilor la care intervenţia chirurgicală nu a reuşit vindecarea sindromului Cushing. La pacienţii cu sindrom Cushing sever se poate administra preoperator, în scopul normalizării secreţiei de cortizol şi ameliorarea comorbidităţilor şi riscului operator. De asemenea, se poate administra la pacienţii cu contraindicaţii pentru intervenţia chirurgicală datorită comorbidităţilor sau la cei la care nu s-a reuşit identificarea tumorii cu secreţie ectopică de ACTH.*

*Ketoconazolul este un derivat de imidazol care inhibă steroidogeneza din corticosuprarenală şi gonade prin inhibiţia enzimei de clivaj a lanţurilor laterale ale colesterolului, 17 αhidroxilaza, 17,20 liaza şi 11-β hidroxilaza, scăzând rapid producţia şi secreţia de glucocorticoizi, mineralocorticoizi şi androgeni adrenali. De asemenea, ar putea avea efect şi asupra celulelor corticotrofe la pacienţii cu boală Cushing, inhibând secreţia de ACTH, efect sugerat de studii in vitro şi studii in vivo la şoareci.*

***1. Doze iniţiere***

*Doza recomandată la iniţierea tratamentului în cazul adulţilor şi adolescenţilor este de 400 - 600 mg/zi, administrată pe cale orală în două sau trei prize, iar această doză poate fi crescută rapid la 800 - 1200 mg/zi în două sau trei prize.*

***2. Ajustarea dozelor***

*Doza zilnică de ketoconazol trebuie ajustată periodic, cu scopul de a normaliza nivelurile de cortizol liber urinar şi/sau de cortizol plasmatic.*

*- O creştere a dozei de 200 mg/zi la intervale de 7 - 28 de zile poate fi avută în vedere dacă nivelurile de cortizol liber urinar şi/sau de cortizol plasmatic depăşesc valorile normale, atât timp cât doza este tolerată de pacient;*

*- O doză de întreţinere de 400 mg/zi până la o doză maximă de 1200 mg/zi administrată pe cale orală în 2 - 3 prize poate fi necesară pentru a restabili nivelurile normale de cortizol. În medie, în studii, doza de întreţinere a fost între 600 mg/zi şi 800 mg/zi;*

*- După ce se stabileşte doza eficace de ketoconazol, monitorizarea nivelurilor de cortizol liber urinar şi/sau de cortizol plasmatic poate avea loc la intervale de 3 - 6 luni;*

*- În cazul apariţiei insuficienţei suprarenale şi în funcţie de severitatea evenimentului, doza de ketoconazol trebuie redusă cu cel puţin 200 mg/zi sau tratamentul trebuie întrerupt temporar şi/sau trebuie adăugată o terapie cu corticosteroizi până la remisia evenimentului. Ulterior, se poate reintroduce tratamentul cu Ketoconazol la o doză mai mică;*

*- Tratamentul cu ketoconazol poate fi oprit brusc, fără a fi necesară reducerea treptată a dozei, atunci când se doreşte o modificare a strategiei terapeutice (de exemplu, intervenţie chirurgicală).*

***IV. Contraindicaţii***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;*

*- Hipersensibilitate la orice medicamente antifungice imidazolice;*

*- Nivelurile enzimelor hepatice anterioare tratamentului sunt de peste 2 ori limita superioară a valorilor normale;*

*- Sarcină (efect teratogen);*

*- Alăptare;*

*- Prelungire a intervalului QTc, congenitală sau dobândită, documentată;*

*- Terapie concomitentă cu oricare dintre medicamentele cu care poate interacţiona şi pot cauza reacţii adverse cu potenţial letal (vezi rezumatul caracteristicilor produsului)*

***V. Atenţionări şi precauţii speciale (vezi şi rezumatul caracteristicilor produsului)***

*- Monitorizarea funcţiei hepatice, din cauza riscului de hepatotoxicitate gravă.*

*- Monitorizarea funcţiei suprarenale - insuficienţa suprarenală poate apărea în timpul tratamentului în condiţiile unei deficienţe relative de cortizol din cauza unei cereri crescute de glucocorticoizi (de exemplu, în caz de stres, intervenţie chirurgicală sau infecţie); şi/sau în cazul tratamentului excesiv cu ketoconazol (pentru pacienţii trataţi cu un regim exclusiv de blocare); sau dacă terapia de substituţie cu glucocorticoizi este insuficientă (pacienţii trataţi cu blocare-substituţie)*

*- Monitorizarea intervalului QTc*

*- Contracepţie - femeile cu potenţial fertil trebuie să utilizeze o metodă de contracepţie eficientă.*

*- Aciditate gastrică scăzută - absorbţia este afectată în condiţii de aciditate gastrică scăzută.*

*- Potenţială interacţiune cu alte medicamente, datorită metabolizării ketoconazolului în principal prin CYP3A4 (administrarea concomitentă cu inductori enzimatici puternici ai CYP3A4 poate scădea biodisponibilitatea ketoconazolului). O trecere în revistă a medicamentelor concomitente trebuie efectuată la iniţierea tratamentului cu ketoconazol, deoarece ketoconazolul este un inhibitor puternic cunoscut al CYP3A4. Ketoconazolul este, de asemenea, un inhibitor puternic al P-gp (glicoproteina de permeabilitate), putând creşte expunerea pacienţilor la medicamente care sunt substraturi ale P-gp.*

*- Utilizarea împreună cu medicamente hepatotoxice (de exemplu, paracetamol) nu este recomandată, deoarece combinaţia poate duce la un risc crescut de leziuni hepatice.*

*- Utilizarea împreună cu pasireotid nu este recomandată, deoarece combinaţia poate cauza prelungirea intervalului QT la pacienţi cu tulburări cunoscute de ritm cardiac.*

*- Consumul de alcool trebuie evitat*

*- Atenţionare cu privire la excipienţi - lactoză pentru pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză*

***VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice***

***1. Monitorizarea funcţiei suprarenale***

*- Nivelurile de cortizol seric sau plasmatic şi/sau salivar şi/sau de cortizol liber urinar trebuie monitorizate în decurs de o săptămână de la iniţierea tratamentului cu ketoconazol. Doza poate fi crescută cu 200 mg la fiecare săptămână până la o lună dacă nivelurile de cortizol liber urinar şi/sau de cortizol plasmatic depăşesc valorile normale, atât timp cât doza este tolerată de pacient;*

*- După ce nivelurile de cortizol liber urinar/cortizol seric/plasmatic sunt normalizate sau apropiate de valoarea ţintă şi este stabilită doza eficace de ketoconazol, monitorizarea poate fi efectuată la intervale de 3 - 6 luni.*

*- Toţi pacienţii trebuie monitorizaţi şi informaţi asupra semnelor şi simptomelor asociate cu hipocortizolismul. Dacă acestea apar trebuie măsurat cortizolul plasmatic/seric iar dacă valorile sunt reduse, tratamentul cu ketoconazol trebuie întrerupt temporar sau doza trebuie redusă şi, dacă este necesar, trebuie iniţiată substituţia cu corticosteroizi. Tratamentul cu ketoconazol poate fi reluat ulterior la o doză mai mică.*

***2. Monitorizarea funcţiei hepatice***

*- măsurarea AST, ALT, gamma GT, fosfatazei alcaline şi bilirubinei trebuie efectuată:*

*• săptămânal timp de o lună după iniţierea tratamentului*

*• apoi lunar timp de 6 luni*

*• săptămânal pe parcursul unei luni ori de câte ori este crescută doza.*

*În cazul unei creşteri a nivelurilor enzimelor hepatice mai mici de 3 ori limita superioară a valorilor normale, testele funcţionale hepatice trebuie monitorizate mai frecvent, iar doza zilnică trebuie redusă cu cel puţin 200 mg.*

***3. Monitorizarea intervalului QTc***

*- EKG trebuie repetat în decurs de o săptămână după începerea tratamentului*

*- Ulterior, conform indicaţiilor clinice.*

*- În cazul administrării concomitente a unui medicament cu efect cunoscut de creştere a intervalului QTc, se recomandă monitorizarea prin EKG.*

***VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului***

*- Lipsa normalizării cortizolului liber urinar/cortizolului seric după 1 lună de doza maximă de 1200 mg/zi*

*- În cazul unei creşteri a nivelurilor enzimelor hepatice egale cu sau mai mari de 3 ori limita superioară a valorilor normale, tratamentul cu ketoconazol trebuie oprit imediat şi nu trebuie reluat din cauza riscului de hepatotoxicitate gravă.*

***VIII. Prescriptori***

*Tratamentul trebuie iniţiat de un medic în specialitatea endocrinologie dintr-o clinică universitară, apoi poate fi continuat şi de medicul endocrinolog din teritoriu.*

**#M7**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 321 cod (M09AX10): DCI RISDIPLAMUM***

***Definiţia afecţiunii***

*Atrofia musculară spinală (AMS) este o boală neuromusculară progresivă datorată unor mutaţii la nivelul genei SMN1 din cromozomul 5q, genă ce codifică proteina SMN (survival motor neuron). O a doua genă, SMN2, situată în apropierea SNM1, este responsabilă pentru o mică parte din producţia de proteină SMN. AMS prezintă un spectru de manifestări clinice ale bolii, severitatea mai mare a afecţiunii fiind corelată cu numărul mai mic de copii ale genei SMN2 şi cu vârsta mai mică în momentul debutului simptomelor.*

***I. Indicaţie terapeutică***

*Risdiplam este indicat pentru tratamentul amiotrofiei spinale (atrofie musculară spinală, AMS) 5q la pacienţi cu vârsta de 2 luni şi peste (minim 2 luni), cu un diagnostic clinic de AMS tip 1, tip 2 sau tip 3, cu una până la patru copii ale genei SMN2.*

***II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament***

*Decizia de tratament trebuie să se bazeze pe o evaluare individualizată, realizată de un specialist cu experienţă în managementul pacienţilor cu AMS, cu privire la beneficiile tratamentului pentru pacienţi, în raport cu riscurile potenţiale ale tratamentului cu risdiplam.*

*Evaluarea clinică iniţială se va realiza în condiţii de stare stabilă a pacientului, fără afecţiuni intercurente, pentru a reflecta corect situaţia funcţiei motorii şi respiratorii.*

***II.A. Criterii de includere în tratament***

***Pacienţi cu AMS Tip 1, Tip 2 şi Tip 3***

***a. Obiectivele tratamentului***

*Creşterea duratei de supravieţuire şi a calităţii vieţii pacientului diagnosticat cu AMS, prin îmbunătăţirea/menţinerea funcţiei motorii şi ameliorarea funcţiei respiratorii, (evitarea ventilaţiei asistate permanente sau prelungirea timpului până la apariţia necesităţii unei ventilaţii asistate permanente).*

***b. Criterii de iniţiere a tratamentului***

*Se consideră eligibili pentru iniţierea tratamentului cu risdiplam pacienţii care îndeplinesc cumulativ următoarele criterii:*

*• diagnostic clinic de AMS fenotipurile 1, 2 sau 3*

*• confirmarea genetică a bolii prin prezenţa unei mutaţii (deleţii) homozigote sau heterozigote compusă a genei 5q SMN1.*

*• existenţa unui număr între 1 şi 4 copii ale genei SMN2.*

*• pacienţi cu vârsta de doua luni şi peste.*

*• existenţa acordului informat al pacientului/reprezentanţilor lui legali*

*SAU UNUL DINTRE*

*• pacienţi simptomatici care au fost iniţiaţi pe tratamentul cu risdiplam în cadrul unor programe de acces precoce la tratament sau programe de tratament de ultimă instanţă.*

*• pacienţi care au beneficiat de alte tratamente pentru AMS, pe care medicul curant a decis să le întrerupă din motive medicale, documentate (de ex.: răspuns terapeutic nesatisfăcător, reacţii adverse, condiţii anatomice dificile). Pacienţii care îndeplinesc criteriile de iniţiere a tratamentului cu risdiplam cu întreruperea celui cu nusinersen, din motive medicale, vor introduce tratamentul cu risdiplam >/= 4 luni de la ultima injectare cu nusinersen.*

***II.B. Criterii de excludere***

***Pacienţi cu AMS Tip 1, Tip 2, Tip 3***

*Nu se recomandă iniţierea tratamentului cu risdiplam în oricare din următoarele situaţii:*

*• pacienţi cu mai mult de 4 copii ale genei SMN2.*

*• pacienţi care în momentul iniţierii necesită ventilaţie asistată (invazivă sau noninvazivă) permanentă (> 16 h/zi de ventilaţie continuă în ultimele > 21 zile sau traheostomie, care nu sunt urmare a unui episod acut reversibil) şi nu au fost iniţiaţi în cadrul unor programe de acces precoce sau programe de tratament de ultima instanţă.*

*• hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

*• pacienţi care au primit terapie genică sau care primesc tratament cu nusinersen.*

***III. Tratament***

*Risdiplam este un modificator al matisării ARN premesager ce codifică proteina SMN2 (survival of motor neuron 2), conceput pentru a trata AMS cauzată de mutaţiile genei SMN1 la nivelul cromozomului 5q, care duc la deficitul de proteină SMN.*

*Deficitul de proteină SMN funcţională este direct corelat cu fiziopatologia AMS, care implică pierderea progresivă a neuronilor motori şi slăbiciune musculară. Risdiplam rectifică procesul de asamblare a ARN pentru SMN.*

***Doze şi algoritm de administrare***

*Doza de risdiplam recomandată pentru administrarea zilnică este stabilită în funcţie de vârstă şi greutatea corporală.*

*Risdiplam se administrează pe cale orală, o dată pe zi, după masă, la aproximativ aceeaşi oră, în fiecare zi.*

*Schema de administrare în funcţie de vârstă şi greutatea corporală*

***Vârsta şi greutatea corporală Doza zilnică recomandată***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Vârsta şi greutatea corporală | Doza zilnică recomandată |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Vârsta de 2 luni până la < 2 ani | 0,20 mg/kg |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Vârsta >/= 2 ani (< 20 kg) | 0,25 mg/kg |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Vârsta >/= 2 ani (>/= 20 kg) | 5 mg |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Mod de administrare***

*Administrare orală.*

*Înainte de eliberarea din circuitul medical,* ***risdiplam trebuie reconstituit*** *de către un farmacist.*

*Este recomandat ca medicul curant sau farmacistul să discute cu pacientul sau cu persoana care îl îngrijeşte despre modul în care se pregăteşte doza zilnică prescrisă, înainte de administrarea primei doze.*

*Risdiplam se administrează pe cale orală, o dată pe zi, după masă, la aproximativ aceeaşi oră zilnic, cu ajutorul seringii reutilizabile furnizate pentru administrare orală. La sugarii care sunt alăptaţi, risdiplam trebuie administrat după alăptare.*

*Risdiplam* ***nu trebuie amestecat cu lapte sau formule de lapte.***

*Risdiplam trebuie administrat* ***imediat după ce a fost extras în seringa pentru administrare orală****.*

***Dacă nu este administrat în interval de 5 minute, trebuie eliminat din seringă pentru administrare orală şi pregătită o nouă doză.***

***Dacă soluţia de risdiplam se varsă sau ajunge în contact cu pielea, zona respectivă trebuie spălată cu apă şi săpun.***

*Pacientul trebuie să bea apă după administrarea risdiplam, pentru a se asigura faptul că medicamentul a fost înghiţit în întregime. Dacă pacientul nu poate înghiţi şi are montată o sondă nazogastrică sau o gastrostomă in situ, risdiplam poate fi administrat prin tubul respectiv.* ***După administrarea risdiplam, tubul trebuie clătit cu apă.***

***Ajustarea dozei administrate***

***Omiterea sau întârzierea administrării dozelor***

*În cazul în care se omite o doză planificată, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil, dacă au trecut mai puţin de 6 ore de la momentul programat pentru doza respectivă. În caz contrar, nu se va mai utiliza doza omisă şi se va administra următoarea doză, la ora programată obişnuită din ziua următoare.*

***Dacă o doză nu este înghiţită în întregime sau apar vărsături după administrarea unei doze de risdiplam, nu trebuie administrată o altă doză pentru a compensa doza incompletă****. Doza următoare trebuie administrată la ora programată obişnuită.*

***Vârstnici***

*Pe baza datelor limitate provenite de la subiecţi cu vârsta de 65 de ani şi peste, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici.*

***Insuficienţă renală***

*Risdiplam nu a fost studiat la această categorie de pacienţi. Nu se anticipează necesitatea ajustării dozei la pacienţii cu insuficienţă renală.*

***Insuficienţă hepatică***

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Pacienţii cu insuficienţă hepatică severă nu au fost investigaţi şi pot prezenta un nivel crescut de expunere la risdiplam.*

***Sugari***

*Siguranţa şi eficacitatea risdiplam la copii cu vârsta sub 2 luni nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.*

***Notă:*** *Pacienţii trataţi cu risdiplam vor primi concomitent îngrijiri conform Declaraţiei de Consens pentru tratamentul standardizat acordate pacienţilor cu Atrofie Musculară Spinală (vaccinuri, profilaxia infecţiilor cu virus sinciţial respirator, aport nutriţional adecvat, suport respirator la nevoie, kinetoterapie etc.).*

***IV. Contraindicaţii***

*Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi (lista excipienţilor se regăseşte în rezumatul caracteristicilor produsului).*

***V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

***Potenţială toxicitate embrio-fetală***

*În studiile efectuate la animale a fost observată apariţia toxicităţii embrio-fetale. Pacienţii cu potenţial reproductiv trebuie informaţi cu privire la riscuri şi trebuie să utilizeze metode contraceptive cu grad înalt de eficacitate pe durata tratamentului şi timp de încă minimum 1 lună după administrarea ultimei doze, în cazul pacienţilor de sex feminin, şi 4 luni după administrarea ultimei doze, în cazul pacienţilor de sex masculin. Înainte de iniţierea terapiei cu risdiplam trebuie exclusă prezenţa sarcinii la pacientele cu potenţial fertil.*

***Efecte potenţiale asupra fertilităţii masculine***

*Având în vedere observaţiile din studiile pe animale, pacienţii de sex masculin nu trebuie să doneze spermă pe durata tratamentului şi timp de încă 4 luni după administrarea ultimei doze de risdiplam. Înainte de a se iniţia tratamentul, trebuie purtată o discuţie despre strategiile de prezervare a fertilităţii cu pacienţii de sex masculin având potenţial fertil. Efectele risdiplam asupra fertilităţii masculine nu au fost investigate la om.*

***Toxicitate retiniană***

*Efectele risdiplam asupra structurii retinei, observate în studiile de siguranţă nonclinice nu au fost observate în studiile clinice la pacienţii cu AMS. Cu toate acestea, studiile pe termen lung sunt încă limitate. Prin urmare, relevanţa clinică a acestor rezultate nonclinice pe termen lung nu a fost stabilită.*

***Utilizarea cu terapie genică pentru AMS***

*Eficacitatea tratamentului cu risdiplam, atunci când este utilizat la pacienţii cărora li s-a administrat anterior terapie genică SMN1, nu a fost încă stabilit.*

***VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice***

***VI.I. Monitorizarea pacientului***

***A. Pacienţi cu AMS Tip 1***

*Monitorizarea evoluţiei se face la fiecare 6 luni de la începerea administrării, în centrele acreditate care au iniţiat tratamentul cu risdiplam.*

*Se vor efectua evaluările motorii cu ajutorul scalelor de evaluare standard:*

*- numărul de puncte - Scala Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) - Secţiunea 2*

*- numărul de puncte - Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND).*

*Pacientul va fi monitorizat pe baza Fişei Iniţiale şi Fişei de follow-up.*

***1. Date generale:***

*- data apariţiei simptomelor,*

*- data diagnosticului,*

*- status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătăţii,*

*- date antropometrice (greutate, înălţime, IMC), curbele de creştere (WHO),*

*- respiraţie paradoxală DA/NU,*

*- scolioză: DA/NU,*

*- retracţii musculare: DA (şi localizare)/NU.*

***2. Date despre îngrijirile de suport:***

*- modul de alimentaţie: oral/sondă nasogastrică/gastrostomie*

*- kinetoterapie: DA/NU*

*- fizioterapie respiratorie: DA/NU*

*- utilizare "cough-assist.": DA/NU*

*- ventilaţie asistată: DA/NU, cu caracter non-invaziv/invaziv, diurnă/nocturnă.*

***3. Teste de laborator:***

*Se recomandă efectuarea lor la iniţierea tratamentului şi la fiecare 6 luni:*

*- hemoleucogramă completă,*

*- teste de coagulare: INR, TTPa, fibrinogen*

*- teste ale funcţiei hepatice: ALT, AST, bilirubina,*

*- teste ale funcţiei renale: creatinina, uree, proteinurie,*

*- VSH, proteina C reactivă.*

***B. Pacienţi cu AMS tip 2 sau 3***

*Monitorizarea evoluţiei se face la fiecare 6 luni, de la începerea administrării, în centrele acreditate care au iniţiat tratamentul cu risdiplam.*

*Se vor efectua evaluări motorii cu ajutorul scalelor de evaluare standard:*

*- numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSE)*

*- distanţa exprimată în metri obţinută la testul de mers - 6 Minutes Walking Test (6MWT).*

*- numărul de puncte obţinut la testul pentru funcţionalitatea membrului superior - Upper Limb Module (RULM), versiunea revizuită.*

***1. Date generale:***

*- data apariţiei simptomelor.*

*- data diagnosticului.*

*- status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătăţii.*

*- date antropometrice (greutate, înălţime, IMC), curbele de creştere (WHO) - pacienţii pediatrici.*

*- scolioză: DA/NU.*

*- retracţii musculare: DA (şi localizare)/NU.*

***2. Date despre îngrijirile de suport:***

*- modul de alimentaţie: oral/sondă nasogastrică/gastrostomie*

*- kinetoterapie: DA/NU*

*- fizioterapie respiratorie: DA/NU*

*- utilizare cough-assist: DA/NU*

*- ventilaţie asistată: DA/NU, cu caracter non-invaziv/invaziv, diurnă/nocturnă.*

***3. Teste de laborator:***

*Se recomandă efectuarea lor la iniţierea tratamentului şi la fiecare 6 luni:*

*- hemoleucogramă completă*

*- teste de coagulare: INR, TTPa, fibrinogen*

*- teste ale funcţiei hepatice: ALT, AST, bilirubina*

*- teste ale funcţiei renale: creatinină, uree, proteinurie*

*- VSH, proteina C reactivă.*

***VI.II. Criterii de evaluare a eficacităţii tratamentului***

***A. Pacienţi care nu au achiziţionat poziţia şezând fără sprijin:***

***a. Evaluarea funcţiei musculare***

*- în vederea stabilirii eficacităţii tratamentului: se va face la 12 luni şi apoi la 24 luni de la începerea terapiei.*

***Pacienţii pediatrici (< 18 ani):***

*- se vor folosi criteriile de evaluare conform standardelor pentru dezvoltarea copilului ale Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS) (ex. susţine capul da/nu, stă în poziţie şezând da/nu; se deplasează da/nu).*

*- numărul de puncte - Scala Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) - Secţiunea 2*

*- numărul de puncte - Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOPINTEND).*

***Pacienţii adulţi:***

*- numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSE)*

*- numărul de puncte obţinut la testul pentru funcţionalitatea membrului superior - Upper Limb Module (RULM), versiunea revizuită.*

***b. Evaluarea funcţiei respiratorii***

*- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator*

***c. Alte criterii:***

*- numărul episoadelor de infecţii ale căilor respiratorii inferioare faţă de vizita precedentă.*

*- necesitatea internărilor pentru infecţii respiratorii - NU/DA (de câte ori).*

*- necesitatea internărilor pentru alte motive - NU/DA (de câte ori).*

***B. Pacienţi care au achiziţionat poziţia şezând fără sprijin sau pacienţii ambulanţi***

***a. Evaluarea funcţiei musculare:***

*- în vederea stabilirii eficacităţii tratamentului: se va face la 24 luni de la începerea terapiei.*

*- mers DA/NU, independent/dispozitive mecanice.*

*- numărul de ore petrecute în scaunul rulant.*

*- numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSE)*

*- distanţa exprimată în metri obţinută la testul de mers - 6 Minutes Walking Test (6MWT).*

*- numărul de puncte obţinut la testul pentru funcţionalitatea membrului superior - Upper Limb Module (RULM), versiunea revizuită.*

***b. Evaluarea funcţiei respiratorii:***

*- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator.*

*- spirometria (>/= 5 ani)/PCF: FVC şi FEV1.*

***c. Alte criterii:***

*- numărul episoadelor de infecţii ale căilor respiratorii inferioare faţă de vizita precedentă.*

*- necesitatea internărilor pentru infecţii respiratorii - NU/DA (de câte ori).*

*- necesitatea internărilor pentru alte motive - NU/DA (de câte ori*

***VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului***

***VII.A. Generale:***

*Pacientul prezintă efecte adverse severe asociate cu administrarea risdiplam.*

*Lipsa complianţei la tratament prin nerespectarea regimului de administrare, întârzierea cu mai mult de 30 zile la programările de evaluare din centrele acreditate de management al patologiei AMS, cu excepţia unor situaţii care pot fi documentate.*

*Pacientul sau reprezentantul său legal (în cazul minorilor) nu mai doreşte administrarea tratamentului şi îşi retrage consimţământul.*

***VII.B. Specifice***

***Pacienţi cu AMS Tip 1***

*Se va lua în considerare întreruperea tratamentului dacă la evaluarea clinică obiectivă efectuată după 24 luni de tratament se constată că apare o scădere semnificativă a funcţiei motorii (măsurată cu Scala HINE secţiunea 2) sau respiratorie (măsurată prin schimbări în suportul ventilator).*

*• Se consideră semnificativă o scădere a funcţiei motorii sau pierderea unui punct la fiecare dintre criteriile motorii din Scala HINE - secţiunea 2 (controlul capului, răsucire, şedere, mers târât, susţinere în picioare, mers), cu excepţia categoriei mişcare de pedalare, la care se consideră semnificativă pierderea a două puncte.*

*• Se consideră semnificativă o scădere a funcţiei respiratorii dacă este necesară instituirea ventilaţiei asistate (invazivă sau noninvazivă) permanente (> 16 h/zi, > 21 de zile consecutive, ventilaţie continuă sau traheostomie, în absenţa unui episod acut reversibil).*

***Pacienţi cu AMS Tip 2 sau Tip 3***

*Se va lua în considerare întreruperea tratamentului dacă la evaluarea clinică obiectivă efectuată după 24 luni de tratament:*

*1) Nu se produce o îmbunătăţire de > 3 puncte pe scala Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSE).*

*• La pacienţii care au capacitatea de a merge se va lua în considerare suplimentar dacă nu apare o creştere a distanţei parcurse la testul mersului în 6 minute (6 MWT) de > 30 metri.*

*• La pacienţii care nu au capacitatea de a merge, se va lua în considerare suplimentar, dacă nu apare o creştere cu > 2 puncte pe scala adresată membrelor superioare (RULM).*

*Testările cu cele două scale adiţionale se vor face concomitent cu HFMSE.*

*2) În cazul deteriorării importante a funcţiei respiratorii, dacă este necesară instituirea ventilaţiei asistate (invazivă sau noninvazivă) permanente (> 16 h/zi ventilaţie, > 21 de zile consecutive continuă în absenţa unui episod acut reversibil sau traheostomia), fără existenţa unei cauze acute.*

***Notă:*** *Evaluarea pe baza scalelor menţionate se va face de către medici/kinetoterapeuţi cu experienţă în utilizarea lor.*

***VIII. Prescriptori***

*Tratamentul va fi iniţiat de către medicii din specialitatea neurologie pediatrică şi neurologie care profesează în cadrul centrelor acreditate în derularea programului naţional pentru tratarea bolilor rare - componenta P6.24 - amiotrofia spinală.*

*Iniţierea tratamentului - în cazul pacienţilor minori - se va realiza în Centrele acreditate pentru acest program, pentru ca pacienţii/părinţii (în cazul sugarilor şi al copiilor) să poată fi instruiţi şi supravegheaţi/susţinuţi în cursul primelor administrări de risdiplam.*

*1. Dosarul pacientului este realizat şi păstrat de fiecare medic curant în cadrul instituţiei, recomandarea pentru iniţierea tratamentului cu risdiplam se face după evaluarea pacientului, confirmarea diagnosticului şi evaluarea eligibilităţii.*

*2. Eliberarea medicamentului se face pentru pacienţii minori prin intermediul farmaciilor cu circuit închis, la iniţierea tratamentului şi a celor cu circuit deschis, pentru continuarea tratamentului, pe bază de prescripţie medicală electronică eliberată lunar de către medicii din specialităţile neurologie pediatrică sau pediatrie.*

*3. Eliberarea medicamentului se face pentru pacienţii adulţi atât la iniţierea cât şi la continuarea tratamentului prin intermediul farmaciilor cu circuit deschis, pe bază de prescripţie medicală electronică eliberată lunar de către medicii din specialitatea neurologie.*

*4. Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul sau cu părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric evoluţia bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii şi necesitatea administrării corecte a tratamentului. Medicul curant care întocmeşte dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informaţiilor medicale incluse şi documentele sursă ale pacientului, punându-le la dispoziţia Comisiilor de control ale Caselor de Asigurări de Sănătate. Medicul curant va asigura permanent caracterul confidenţial al informaţiei despre pacient.*

*5. Medicul curant va solicita pacientului sau părintelui sau tutorelui legal să semneze o declaraţie de consimţământ privind tratamentul aplicat şi prelucrarea datelor sale medicale în scopuri ştiinţifice şi medicale. Declaraţia de consimţământ privind tratamentul aplicat va fi reînnoită doar dacă se modifică schema terapeutică sau medicul curant. În restul situaţiilor declaraţia de consimţământ se întocmeşte o singură dată.*

***Centre acreditate în derularea programului naţional de boli rare - componenta P6.24 amiotrofia spinală:***

***Centre pentru pacienţii AMS pediatrici:***

*- Spitalul Clinic de Psihiatrie "Prof. Dr Alexandru Obregia" Bucureşti - Secţia Clinică de Neurologie Pediatrică*

*- Spitalul Clinic pentru Copii "Dr. Victor Gomoiu" Bucureşti - Secţia Clinică de Neurologie Pediatrică;*

*- Centrul Naţional Clinic de Recuperare Neuropsihomotorie Dr. Nicolae Robanescu Bucureşti*

*- Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii Cluj-Napoca - Secţia Clinică de Neurologie Pediatrică*

*- Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii "Louis Turcanu" Timişoara - Secţia Clinică de Neurologie Pediatrică*

*- Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu - Compartiment Neurologie Pediatrică*

*- Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă Constanţa - Compartiment Neurologie Pediatrică*

***Centre pentru pacienţii AMS adulţi:***

*- Institutul Clinic Fundeni - Secţia Clinică de Neurologie II*

*- Spitalul Clinic de Urgenţă Prof. Dr. Agrippa Ionescu Baloteşti - Secţia Clinică Neurologie*

*- Spitalul Clinic Municipal Cluj-Napoca - Secţia Clinică Neurologie*

*- Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă Târgu Mureş - Secţia Clinică de Neurologie I*

*- Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă "Pius Brînzeu" Timişoara - Secţia Clinică Neurologie II*

*- Spitalul Clinic CF Timişoara - Secţia Clinică Neurologie*

*- Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă Constanţa - Secţia Clinică Neurologie.*

**#M6**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 322 cod (R03AL09): DCI BECLOMETASONUM + FORMOTEROLUM + GLICOPIRONIU BROMIDUM***

***A. Astm***

***I. Indicaţie terapeutică***

*Astmul care nu este controlat de administrarea unui tratament cu corticosteroid inhalator în doză medie-mare asociat cu un beta-2 agonist cu durată lungă de acţiune, şi care a prezentat minimum o exacerbare astmatică în ultimul an.*

***II. Diagnosticul de astm***

*Diagnostic de astm conform Ghidului român de management al astmului, Iniţiativei Globale pentru Astm (GINA) şi Ghidului Societăţii Respiratorii Europene pentru Diagnosticul Astmului, prin prezenţa simptomelor de astm şi a minim unul dintre următoarele criterii:*

*- creşterea VEMS post-bronhodilatator (20 - 30 minute după administrarea a 400 mcg salbutamol inhalator) cu minimum 200 mL şi minimum 12% din valoarea iniţială*

*- variabilitatea PEF de minimum 20% în minimum 3 zile din 7 pe o durată de minimum 2 săptămâni*

*- fracţia de oxid de azot în aerul expirat (FENO) de minim 50 părţi per miliard*

*- test pozitiv de provocare la metacolină sau histamină (definit prin concentraţia de histamină/metacolină < 8 mg/mL sau respectiv doza de metacolină < 200 mcg care determină scăderea VEMS cu 20% faţă de valoarea iniţială)*

*Diagnosticul poate fi stabilit şi anterior, dacă există documentaţia aferentă.*

***III. Criterii de includere (toate cele de mai jos):***

*1. Vârsta peste 18 ani (adulţi)*

*2. Diagnostic de astm documentat anterior (vezi punctul II)*

*3. Management al astmului optimizat de către medicul specialist care să includă:*

*a) tratament cu corticosteroizi inhalatori în doză medie sau mare, conform recomandărilor GINA (vezi punctul 2 din anexa nr. 1), în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acţiune timp de minimum 3 luni*

*b) tehnică inhalatorie corectă şi aderenţă la tratament confirmată de medicul curant*

*c) managementul corect al comorbidităţilor (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice, apnee în somn etc.) sau altor condiţii (fumatul de ţigarete);*

*4. Una sau mai multe exacerbări severe în ultimul an, apărută după minimum 3 luni de tratament conform punctului 3a) de mai sus.*

***IV. Criterii de excludere:***

*1. Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi*

*2. Refuzul pacientului.*

*3. În cazul sarcinii şi alăptării există o contraindicaţie relativă, fiind necesară evaluarea individuală a raportului risc-beneficiu*

***V. Tratament***

*Beclometasonum + Formoterolum + Glicopironiu 87 µg/5 µg/9 µg, 2 doze x 2/zi pe cale inhalatorie.*

*Durata tratamentului este pe termen lung, în funcţie de eficacitate (reducerea dispneei şi a numărului de exacerbări) şi de efectele secundare. Ajustarea tratamentului anti-astmatic se face la fiecare 3 luni (vezi monitorizare).*

***VI. Monitorizarea tratamentului***

*Monitorizarea pacientului se face iniţial la 1 - 3 luni de la debutul tratamentului şi ulterior la intervale alese de medicul specialist, cel puţin anual. Monitorizarea constă în evaluarea aderenţei la tratament, tehnicii inhalatorii, gradului de control al astmului (inclusiv prin chestionare de tipul Asthma Control Test şi Asthma Control Questionnaire - vezi punctul 3 din anexa nr. 1), frecvenţei şi severităţii exacerbărilor şi a funcţiei pulmonare (prin spirometrie).*

*Monitorizarea efectelor adverse este de asemenea necesară.*

*Ajustarea tratamentului anti-astmatic se face la fiecare 3 luni conform recomandărilor internaţionale (Iniţiativa Globală pentru Astm, GINA). În cazul obţinerii unui control bun al astmului, cu absenţa exacerbărilor în ultimul an, se poate coborî o treaptă terapeutică, respectiv trecerea pe o combinaţie dublă CSI/BADLA în doze similare.*

***VII. Întreruperea tratamentului***

*1. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul*

*2. Decizia medicului de a întrerupe tratamentul datorită reacţiilor adverse sau a absenţei beneficiului.*

*3. Decizia medicului de a întrerupe tratamentul conform recomandărilor internaţionale de reducere a tratamentului în cazul obţinerii controlului astmului.*

*În toate cazurile se recomandă continuarea tratamentului cu o combinaţie dublă CSI/BADLA în doze corespunzătoare pentru a evita pierderea controlului astmului şi apariţia exacerbărilor.*

***VIII. Contraindicaţii***

*Intoleranţa la oricare din componentele medicaţiei (substanţe active sau excipienţi)*

***IX. Medici prescriptori***

*Tratamentul este iniţiat de medicul cu specialitatea pneumologie, alergologie şi imunologie clinică sau medicină internă şi poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată de către medicul specialist în scrisoarea medicală.*

**#M6**

ANEXA 1

***1. Definiţii şi abrevieri***

*Exacerbarea astmatică este definită prin agravarea simptomelor de astm dincolo de nivelul obişnuit, şi care necesită o modificare a tratamentului anti-astmatic.*

*Exacerbarea astmatică severă este definită printr-una din următoarele:*

*- cură de corticoterapie sistemică*

*- prezentare de urgenţă la UPU*

*- spitalizare de urgenţă*

*CSI = corticosteroid inhalator*

*BADLA = beta-agonist inhalator cu durată lungă de acţiune*

*ACT = Asthma Control Test*

*ACQ = Asthma Control Questionnaire*

***2. Dozele zilnice mici, medii şi mari de corticosteroizi inhalatori***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Adulţi (> 18 ani) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Medicament | Doza zilnică (mcg) |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Mică | Medie | Mare |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Beclometazonă dipropionat (CFC) | 200 - 500 | 500 - 1000 | >/= 1000 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Beclometazonă dipropionat (HFA) | 100 - 200 | 200 - 400 | >/= 400 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Budesonidă (DPI) | 200 - 400 | 400 - 800 | >/= 800 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Ciclesonidă (HFA) | 80 - 160 | 160 - 320 | >/= 320 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Fluticazonă furoat (DPI) | 100 | n/a | 200 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Fluticazonă propionat (DPI) | 100 - 250 | 250 - 500 | >/= 500 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Fluticazonă propionat (HFA) | 100 - 250 | 250 - 500 | >/= 500 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Mometazonă furoat | 110 - 220 | 220 - 440 | >/= 440 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Triamcinolon acetonid | 400 - 1000| 1000 - 2000| >/= 2000 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***3. Chestionare folosite pentru măsurarea controlului astmului***

*a. Testul de Control al Astmului (Asthma Control Test, ACT****TM****)*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| 1. În ultimele 4 săptămâni, cât de mult timp v-a împiedicat astmul |*

*| să faceţi la fel de multe lucruri ca de obicei la serviciu, la |*

*| şcoală sau acasă? |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Tot timpul |Majoritatea |O parte din timp| Puţin timp |Niciodată|*

*| |timpului | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 2. În ultimele 4 săptămâni, cât de des aţi avut dificultăţi de |*

*| respiraţie? |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Mai mult de |O dată pe zi|De 3 - 6 ori pe |O dată sau de| Deloc |*

*| o dată pe zi | |săptămână |două ori pe | |*

*| | | |săptămână | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 3. În ultimele 4 săptămâni, cât de des v-aţi trezit în timpul nopţii|*

*| sau mai devreme decât de obicei dimineaţa, din cauza simptomelor |*

*| astmului dvs. (respiraţie şuierătoare, tuse, respiraţie dificilă, |*

*| apăsare sau durere în piept)? |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|4 sau mai multe|2 - 3 nopţi | O dată pe |O dată sau de| Deloc |*

*|nopţi pe |pe săptămână| săptămână |două ori | |*

*|săptămână | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 4. În ultimele 4 săptămâni, cât de des aţi utilizat medicaţia de |*

*| criză, prin inhalator sau nebulizator (de exemplu Salbutamol, |*

*| Ventolin(R), Seretide(R), Berotec(R) sau Becotide(R))? |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|De 3 sau mai | De 1 sau 2 | De 2 sau 3 ori |O dată pe | Deloc |*

*|multe ori pe zi| ori pe zi | pe săptămână |săptămână sau| |*

*| | | |mai puţin | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 5. Cum aţi evalua controlul pe care l-aţi avut asupra astmului dvs. |*

*| în ultimele 4 săptămâni? |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Nu a fost | Slab | Oarecum | Bine |Controlat|*

*|controlat deloc| controlat | controlat | controlat |pe deplin|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Scorul este calculat prin însumarea scorurilor pentru fiecare dintre cele 5 întrebări, fiind astfel între 5 şi 25 de puncte. Un scor mai mic de 20 de puncte este considerat astm necontrolat.*

*b. Chestionarul de Control al Astmului (ACQ-6(R))*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| 1. În ultimele 7 zile, cât de des v-aţi | 0 | Niciodată |*

*| trezit, în medie, noaptea, din cauza | 1 | Rareori |*

*| astmului? | 2 | De puţine ori |*

*| | 3 | De câteva ori |*

*| | 4 | De multe ori |*

*| | 5 | De foarte multe ori |*

*| | 6 | Nu am putut să dorm |*

*| | | din cauza astmului |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 2. În ultimele 7 zile, cât de grave au | 0 | Nu am avut simptome |*

*| fost, în medie, simptomele dvs. de astm,| 1 | Simptome foarte slabe |*

*| când v-aţi trezit dimineaţa? | 2 | Simptome slabe |*

*| | 3 | Simptome moderate |*

*| | 4 | Simptome destul de |*

*| | | grave |*

*| | 5 | Simptome grave |*

*| | 6 | Simptome foarte grave |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 3. În ultimele 7 zile, cât de limitat/ă | 0 | Deloc limitat/ă |*

*| aţi fost, în general, în activităţile | 1 | Foarte puţin limitat/ă|*

*| dvs. din cauza astmului? | 2 | Puţin limitat/ă |*

*| | 3 | Moderat limitat/ă |*

*| | 4 | Foarte limitat/ă |*

*| | 5 | Extrem de limitat/ă |*

*| | 6 | Total limitat/ă |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 4. În ultimele 7 zile, câtă lipsă de aer| 0 | Deloc |*

*| aţi simţit, în general, din cauza | 1 | Foarte puţină |*

*| astmului? | 2 | Puţină |*

*| | 3 | Moderată |*

*| | 4 | Destul de multă |*

*| | 5 | Multă |*

*| | 6 | Foarte multă |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 5. În ultimele 7 zile, cât timp aţi | 0 | Niciodată |*

*| avut, în general, un hârâit în piept? | 1 | Rareori |*

*| | 2 | Puţin timp |*

*| | 3 | O perioadă moderată de|*

*| | | timp |*

*| | 4 | Mult timp |*

*| | 5 | Cea mai mare parte din|*

*| | | timp |*

*| | 6 | Tot timpul |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 6. În ultimele 7 zile, câte pufuri/ | 0 | Deloc |*

*| inhalaţii cu bronhodilatator cu acţiune | 1 | 1 - 2 pufuri/inhalaţii|*

*| pe termen scurt (ex. Ventolin/Bricanyl) | | în cele mai multe zile|*

*| aţi folosit, în medie, în fiecare zi? | 2 | 3 - 4 pufuri/inhalaţii|*

*| (Dacă nu sunteţi sigur/ă cum să | | în cele mai multe zile|*

*| răspundeţi la această întrebare, vă | 3 | 5 - 8 pufuri/inhalaţii|*

*| rugăm să cereţi ajutor) | | în cele mai multe zile|*

*| | 4 | 9 - 12 pufuri/ |*

*| | | inhalaţii în cele mai |*

*| | | multe zile |*

*| | 5 | 13 - 16 pufuri/ |*

*| | | inhalaţii în cele mai |*

*| | | multe zile |*

*| | 6 | Mai mult de 16 pufuri/|*

*| | | inhalaţii în cele mai |*

*| | | multe zile |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Scorul total este calculat prin media scorurilor individuale la cele 6 întrebări. Un scor mai mare sau egal cu 1,5 este considerat astm necontrolat.*

***B. BPOC***

***I. Indicaţie terapeutică***

*Bronhopneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) cu răspuns insuficient la tratamentul combinat cu CSI/BADLA sau AMDLA/BADLA*

***II. Diagnosticul***

*Diagnostic de BPOC conform GOLD*

*- Vârsta peste 18 ani (de obicei > 40 ani)*

*- Spirometrie cu disfuncţie ventilatorie obstructivă definită prin raport VEMS/CV postbronhodilatator < 0,7 sau < limita inferioară a normalului conform standardului GLI*

*- Prezenţa a cel puţin unui factor de risc pentru apariţia BPOC: fumat de ţigarete (de obicei peste 20 pachete-an), expunere profesională la pulberi/gaze, poluare de interior prin arderea de biomasă, deficit de alfa-1 antitripsină. În cazuri excepţionale, diagnosticul de BPOC poate fi stabilit şi în absenţa unui factor de risc mai sus menţionat.*

*- Simptome respiratorii (dispnee) prezente*

*- Absenţa criteriilor de astm ca boală dominantă*

***III. Criterii de includere (toate cele de mai jos)***

*1. Vârsta > 18 ani (de obicei > 40 ani)*

*2. Diagnostic de BPOC conform criteriilor de mai sus,*

*3. Sub tratament cu o terapie inhalatorie duală: corticosteroid inhalator/beta2-agonist inhalator cu durată lungă de acţiune (CSI/BADLA) sau anti-muscarinic inhalator cu durată lungă de acţiune/beta2-agonist cu durată lungă de acţiune (AMDLA/BADLA) (vezi criteriul 5 pentru durata tratamentului cu o terapie inhalatorie duală)*

*4. Tehnică inhalatorie corectă şi aderenţă bună la tratament*

*5. Criteriu de boală necontrolată (unul din):*

*a. Dispnee persistentă (MMRC > 1 sau CAT > 10 - vezi punctul 2 din anexa 2) sub tratament cu o combinaţie CSI/BADLA după minim 3 luni de la debutul tratamentului*

*b. 2 exacerbări moderate sau 1 exacerbare cu spitalizare în ultimul an, apărute sub tratament cu o combinaţie CSI/BADLA sau AMDLA/BADLA, DUPĂ minimum 3 luni de la debutul acestui tratament*

***IV. Criterii de excludere***

*1. Intoleranţă la oricare din substanţele active sau la excipienţi*

*2. Refuzul pacientului*

*3. În cazul sarcinii şi alăptării există o contraindicaţie relativă, fiind necesară evaluarea individuală a raportului risc-beneficiu*

***V. Tratament***

*Beclometasonum + Formoterolum + Glicopironiu 87 µg/5 µg/9 µg 2 doze x 2/zi pe cale inhalatorie.*

*Durata tratamentului este pe termen lung, în funcţie de eficacitate (reducerea dispneei şi a numărului de exacerbări) şi de efectele secundare.*

***VI. Monitorizarea tratamentului***

*Monitorizarea pacientului se face iniţial la 1 - 3 luni de la debutul tratamentului şi ulterior la intervale alese de medicul specialist, cel puţin anual. Monitorizarea constă în evaluarea aderenţei la tratament, tehnicii inhalatorii, intensităţii simptomelor (în special dispneea), frecvenţei şi severităţii exacerbărilor şi a funcţiei pulmonare (prin spirometrie). Evaluarea toleranţei la efort prin testul de mers de 6 minute poate constitui un element suplimentar de monitorizare. Monitorizarea efectelor adverse este necesară, şi mai ales a pneumoniei, cunoscut ca efect advers al corticosteroizilor inhalatori în BPOC.*

***VII. Întreruperea tratamentului***

*1. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul*

*2. Decizia medicului de a întrerupe tratamentul datorită reacţiilor adverse (de ex. apariţia pneumoniei sub tratament), sau a absenţei beneficiului.*

*În ambele cazuri se recomandă continuarea tratamentului cu o combinaţie dublă (AMDLA/BADLA sau CSI/BADLA în funcţie de caracteristicile pacientului) pentru a evita agravarea dispneei şi apariţia exacerbărilor.*

***VIII. Contraindicaţii***

*Intoleranţa la oricare din componentele medicaţiei (substanţe active sau excipienţi)*

***IX. Medici prescriptori***

*Tratamentul este iniţiat de medicul cu specialitatea pneumologie sau medicină internă şi poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată de către medicul specialist în scrisoarea medicală.*

**#M6**

ANEXA 2

***1. Definiţii şi abrevieri***

*Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este o boală frecventă, ce poate fi prevenită şi tratată, şi care este caracterizată prin simptome respiratorii persistente şi limitarea fluxului aerian. Aceste manifestări sunt datorate anomaliilor căilor aeriene şi alveolelor de obicei cauzate de expunere semnificativă la particule sau gaze nocive, şi modificate de factori ai gazdei, inclusiv anomalii de dezvoltare a plămânilor. Comorbidităţile semnificative pot avea un impact asupra morbidităţii şi mortalităţii asociate BPOC.*

*Exacerbarea BPOC este definită ca agravarea simptomelor respiratorii dincolo de nivelul obişnuit care necesită administrarea unui tratament suplimentar.*

*Exacerbarea BPOC este definită ca fiind:*

*- moderată dacă necesită administrarea unui corticosteroid oral şi/sau a unui antibiotic*

*- severă dacă rezultă în spitalizare, prezentare de urgenţă la Unitatea de Primiri Urgenţe sau la medic*

*BPOC = Bronhopneumopatie obstructivă cronică*

*CSI = corticosteroid inhalator*

*BADLA = beta-agonist inhalator cu durată lungă de acţiune*

*AMDLA = anti-muscarinic inhalator cu durată lungă de acţiune*

*GLI = Global Lung Initiative, Iniţiativa Pulmonară Globală*

*mMRC = modified Medical Research Council*

*CAT = COPD Assessment Test, Testul de evaluare a BPOC*

***2. Scale***

*A. Scala mMRC pentru măsurarea dispneei*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Grad | Descriere |*

*|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 0 | Am respiraţie grea doar la efort mare |*

*|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 | Am respiraţie grea când mă grăbesc pe teren plat sau |*

*| | când urc o pantă lină |*

*|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 2 | Merg mai încet decât alţi oameni de vârsta mea pe teren|*

*| | plat datorită respiraţiei grele, sau trebuie să mă |*

*| | opresc din cauza respiraţiei grele când merg pe teren |*

*| | plat în ritmul meu |*

*|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 3 | Mă opresc din cauza respiraţiei grele după ce merg |*

*| | aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren |*

*| | plat |*

*|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 4 | Respiraţia grea nu îmi permite să ies din casă, sau am |*

*| | respiraţie grea când mă îmbrac sau mă dezbrac |*

*|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potriveşte cel mai bine situaţiei sale. Unii pacienţi folosesc diferiţi termeni pentru respiraţie grea: respiraţie îngreunată, respiraţie dificilă, sufocare, oboseală etc.*

*B. Scala CAT pentru evaluarea simptomelor în BPOC*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Pentru fiecare întrebare se marchează cu X cifra care descrie cel |*

*| mai bine starea dumneavoastră |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| EXEMPLU: Mă simt | | EXEMPLU: Mă simt foarte |SCOR|*

*| foarte bine | | rău | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| Nu tuşesc niciodată | 0 1 2 3 4 5 | Pieptul meu este plin de | |*

*| | | mucus/secreţii | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| Nu am secreţii/mucus | 0 1 2 3 4 5 | Îmi simt pieptul foarte | |*

*| | | încărcat | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| Nu îmi simt pieptul | 0 1 2 3 4 5 | Obosesc atunci când urc o | |*

*| încărcat deloc | | pantă sau urc scările | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| Nu obosesc atunci | 0 1 2 3 4 5 | Mă simt foarte limitat în | |*

*| când urc o pantă | | desfăşurarea activităţilor| |*

*| sau urc scările | | casnice | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| Nu sunt deloc limitat| 0 1 2 3 4 5 | Nu mă simt încrezător să | |*

*| în desfăşurarea | | plec de acasă din cauza | |*

*| activităţilor | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| Sunt încrezător să | 0 1 2 3 4 5 | Nu pot dormi din cauza | |*

*| plec de acasă în | | condiţiei mele pulmonare | |*

*| ciuda condiţiei mele | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| Am multă energie | 0 1 2 3 4 5 | Nu am energie deloc | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*|* ***Scorul Total*** *| |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*Scorul total se calculează prin însumarea scorurilor individuale pentru fiecare item.*

**#M6**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 323 cod (R03AL11): DCI FORMOTEROLUM + GLICOPIRONIUM + BUDESONIDUM***

***I. Indicaţie terapeutică***

*Bronhopneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) cu răspuns insuficient la tratamentul combinat cu CSI/BADLA sau AMDLA/BADLA*

***II. Diagnosticul***

*Diagnostic de BPOC conform GOLD*

*- Vârsta peste 18 ani (de obicei > 40 ani)*

*- Spirometrie cu disfuncţie ventilatorie obstructivă definită prin raport VEMS/CV postbronhodilatator < 0,7 sau < limita inferioară a normalului conform standardului GLI*

*- Prezenţa a cel puţin unui factor de risc pentru apariţia BPOC: fumat de ţigarete (de obicei peste 20 pachete-an), expunere profesională la pulberi/gaze, poluare de interior prin arderea de biomasă, deficit de alfa-1 antitripsină. În cazuri excepţionale, diagnosticul de BPOC poate fi stabilit şi în absenţa unui factor de risc mai sus menţionat.*

*- Simptome respiratorii (dispnee) prezente*

*- Absenţa criteriilor de astm ca boală dominantă*

***III. Criterii de includere*** *(toate cele de mai jos)*

*1. Vârsta > 18 ani (de obicei > 40 ani)*

*2. Diagnostic de BPOC conform criteriilor de mai sus,*

*3. Sub tratament cu o terapie inhalatorie duală: corticosteroid inhalator/beta2-agonist inhalator cu durată lungă de acţiune (CSI/BADLA) sau anti-muscarinic inhalator cu durată lungă de acţiune/beta2-agonist cu durată lungă de acţiune (AMDLA/BADLA) (vezi criteriul 5 pentru durata tratamentului cu o terapie inhalatorie duală)*

*4. Tehnică inhalatorie corectă şi aderenţă bună la tratament*

*5. Criteriu de boală necontrolată (unul din):*

*a. Dispnee persistentă (MMRC > 1 sau CAT > 10, vezi punctul 2 din anexă) sub tratament cu o combinaţie CSI/BADLA după minim 3 luni de la debutul tratamentului*

*b. 2 exacerbări moderate sau 1 exacerbare cu spitalizare în ultimul an, apărute sub tratament cu o combinaţie CSI/BADLA sau AMDLA/BADLA, DUPĂ minimum 3 luni de la debutul acestui tratament*

***IV. Criterii de excludere***

*1. Intoleranţă la oricare din substanţele active sau la excipienţi*

*2. Refuzul pacientului*

*3. În cazul sarcinii şi alăptării există o contraindicaţie relativă, fiind necesară evaluarea individuală a raportului risc-beneficiu*

***V. Tratament***

*Formoterolum + Glicopironium + Budesonidum 5 µg/7,2 µg/160 µg 2 doze x 2/zi pe cale inhalatorie.*

*Durata tratamentului este pe termen lung, în funcţie de eficacitate (reducerea dispneei şi a numărului de exacerbări) şi de efectele secundare.*

***VI. Monitorizarea tratamentului***

*Monitorizarea pacientului se face iniţial la 1 - 3 luni de la debutul tratamentului şi ulterior la intervale alese de medicul specialist, cel puţin anual. Monitorizarea constă în evaluarea aderenţei la tratament, tehnicii inhalatorii, intensităţii simptomelor (în special dispneea), frecvenţei şi severităţii exacerbărilor şi a funcţiei pulmonare (prin spirometrie). Evaluarea toleranţei la efort prin testul de mers de 6 minute poate constitui un element suplimentar de monitorizare. Monitorizarea efectelor adverse este necesară, şi mai ales a pneumoniei, cunoscut ca efect advers al corticosteroizilor inhalatori în BPOC.*

***VII. Întreruperea tratamentului***

*1. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul*

*2. Decizia medicului de a întrerupe tratamentul datorită reacţiilor adverse (de ex. apariţia pneumoniei sub tratament), sau a absenţei beneficiului.*

*În ambele cazuri se recomandă continuarea tratamentului cu o combinaţie dublă (AMDLA/BADLA sau CSI/BADLA în funcţie de caracteristicile pacientului) pentru a evita agravarea dispneei şi apariţia exacerbărilor.*

***VIII. Contraindicaţii***

*Intoleranţa la oricare din componentele medicaţiei (substanţe active sau excipienţi)*

***IX. Medici prescriptori***

*Tratamentul este iniţiat de medicul cu specialitatea pneumologie sau medicină internă şi poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată de către medicul specialist în scrisoarea medicală.*

**#M6**

ANEXĂ

***1. Definiţii şi abrevieri***

*Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este o boală frecventă, ce poate fi prevenită şi tratată, şi care este caracterizată prin simptome respiratorii persistente şi limitarea fluxului aerian. Aceste manifestări sunt datorate anomaliilor căilor aeriene şi alveolelor de obicei cauzate de expunere semnificativă la particule sau gaze nocive, şi modificate de factori ai gazdei, inclusiv anomalii de dezvoltare a plămânilor. Comorbidităţile semnificative pot avea un impact asupra morbidităţii şi mortalităţii asociate BPOC.*

*Exacerbarea BPOC este definită ca agravarea simptomelor respiratorii dincolo de nivelul obişnuit care necesită administrarea unui tratament suplimentar.*

*Exacerbarea BPOC este definită ca fiind:*

*- moderată dacă necesită administrarea unui corticosteroid oral şi/sau a unui antibiotic*

*- severă dacă rezultă în spitalizare, prezentare de urgenţă la Unitatea de Primiri Urgenţe sau la medic*

*BPOC = Bronhopneumopatie obstructivă cronică*

*CSI = corticosteroid inhalator*

*BADLA = beta-agonist inhalator cu durată lungă de acţiune*

*AMDLA = anti-muscarinic inhalator cu durată lungă de acţiune*

*GLI = Global Lung Initiative, Iniţiativa Pulmonară Globală*

*mMRC = modified Medical Research Council*

*CAT = COPD Assessment Test, Testul de evaluare a BPOC*

***2. Scale***

*A. Scala mMRC pentru măsurarea dispneei*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Grad | Descriere |*

*|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 0 | Am respiraţie grea doar la efort mare |*

*|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 | Am respiraţie grea când mă grăbesc pe teren plat sau |*

*| | când urc o pantă lină |*

*|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 2 | Merg mai încet decât alţi oameni de vârsta mea pe teren|*

*| | plat datorită respiraţiei grele, sau trebuie să mă |*

*| | opresc din cauza respiraţiei grele când merg pe teren |*

*| | plat în ritmul meu |*

*|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 3 | Mă opresc din cauza respiraţiei grele după ce merg |*

*| | aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren |*

*| | plat |*

*|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 4 | Respiraţia grea nu îmi permite să ies din casă, sau am |*

*| | respiraţie grea când mă îmbrac sau mă dezbrac |*

*|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potriveşte cel mai bine situaţiei sale. Unii pacienţi folosesc diferiţi termeni pentru respiraţie grea: respiraţie îngreunată, respiraţie dificilă, sufocare, oboseală etc.*

*B. Scala CAT pentru evaluarea simptomelor*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Pentru fiecare întrebare se marchează cu X cifra care descrie cel |*

*| mai bine starea dumneavoastră |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| EXEMPLU: Mă simt | | EXEMPLU: Mă simt foarte |SCOR|*

*| foarte bine | | rău | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| Nu tuşesc niciodată | 0 1 2 3 4 5 | Pieptul meu este plin de | |*

*| | | mucus/secreţii | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| Nu am secreţii/mucus | 0 1 2 3 4 5 | Îmi simt pieptul foarte | |*

*| | | încărcat | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| Nu îmi simt pieptul | 0 1 2 3 4 5 | Obosesc atunci când urc o | |*

*| încărcat deloc | | pantă sau urc scările | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| Nu obosesc atunci | 0 1 2 3 4 5 | Mă simt foarte limitat în | |*

*| când urc o pantă sau | | desfăşurarea activităţilor| |*

*| urc scările | | casnice | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| Nu sunt deloc limitat| 0 1 2 3 4 5 | Nu mă simt încrezător să | |*

*| în desfăşurarea | | plec de acasă din cauza | |*

*| activităţilor | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| Sunt încrezător să | 0 1 2 3 4 5 | Nu pot dormi din cauza | |*

*| plec de acasă în | | condiţiei mele pulmonare | |*

*| ciuda condiţiei mele | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*| Am multă energie | 0 1 2 3 4 5 | Nu am energie deloc | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*|* ***Scorul Total*** *| |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|*

*Scorul total se calculează prin însumarea scorurilor individuale pentru fiecare item.*

**#M9**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 324 cod (B02BD14): DCI SUSOCTOCOG ALFA***

***Descrierea afecţiunii:***

***1. Hemofilia dobândită este o afecţiune care poate apărea spontan la pacienţii fără antecedente personale şi familiale pentru hemoragii.***

***În această situaţie, organismul uman dezvoltă autoanticorpi (anticorpi inhibitori) împotriva propriilor factori de coagulare endogeni (cel mai adesea factorul VIII), având ca rezultat reducerea semnificativă a activităţii factorului respectiv şi consecutiv alterarea coagulării.***

*Incidenţa estimată a hemofiliei dobândite este de aproximativ 1,5 - 2 cazuri la 1.000.000 de locuitori per an.*

*În cazul hemofiliei dobândite 50% din cazuri asociază coexistenţa altor afecţiuni sistemice (autoimune, oncologice, infecţii, secundar medicamentos, postpartum):*

*- malignităţi, aproximativ 11,8%*

*- autoimunitate, aproximativ 11,6%*

*- sarcină, aproximativ 8,5%.*

*- 52% din cazuri sunt de natură idiopatică*

*Hemofilia dobândită este caracteristică adulţilor, rareori fiind prezentă la copii, vârsta mediană a pacienţilor fiind de 64 de ani.*

***2. Tabloul clinic:***

*Manifestările clinice sunt foarte variate, severitatea simptomatologiei neputând fi corelată cu rezultatele testelor de laborator.*

*Gravitatea episodului hemoragic nu depinde de titrul anticorpilor inhibitori, nefiind direct proporţională cu acesta.*

*În prezenţa unei anamneze hemofilice negative, apar sângerări masive necontrolate, după intervenţiile chirurgicale sau în mod spontan, la nivelul ţesutului conjunctiv moale, al pielii şi al mucoaselor.*

*Spre deosebire de hemofilia congenitală forma severă, hemartrozele sunt rare.*

*Evoluţia este gravă, aproximativ 80 - 90% dintre cazuri prezentând hemoragii grave (ameninţătoare de viaţă).*

*Rata mortalităţii pentru hemofilia dobândită este estimată a fi între 8 - 42%.*

*Conform convenţiilor internaţionale:*

*• un titru mare de anticorpi (high-responder) se defineşte printr-o valoare peste 5 BU*

*• un titru mic de anticorpi (low-responderi) se defineşte printr-o valoare sub 5 BU.*

***I. INDICAŢIE TERAPEUTICĂ:***

***Tratamentul hemoragiilor în cazul pacienţilor adulţi cu hemofilie dobândită, determinată de anticorpii faţă de factorul VIII.***

***II. CRITERII de INCLUDERE ÎN TRATAMENT:***

***Pacienţi adulţi cu hemofilie dobândită determinată de anticorpii faţă de factorul VIII, cu episoade hemoragice în prezenţa unei anamneze hemofilice negative, cu titru de anticorpi inhibitori (high-responder sau low-responder).***

***III. CRITERII DE EXCLUDERE:***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă susoctocog alfa sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi: zaharoză, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat, trometamol, clorhidrat de trometamol, citrat de sodiu, polisorbat 80;*

*- Reacţii alergice cunoscute la proteine de şoarece sau hamster;*

*- Pacienţii copii şi adolescenţi*

***IV. TRATAMENT***

*(doze, ajustarea dozelor, perioada de tratament):*

***1. Doze***

*Doza, frecvenţa administrării şi durata tratamentului cu SUSOCTOCOG ALFA depind de localizarea, gradul şi severitatea episodului hemoragic, activitatea ţintă a factorului VIII şi de starea clinică a pacientului.*

*Numărul de unităţi de factor VIII administrate este exprimat în unităţi (U), care sunt derivate dintr-un standard intern care a fost calibrat cu standardul actual al Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS) pentru produsele conţinând factor VIII.*

***O unitate (U) a activităţii factorului VIII este echivalentă cu cantitatea de factor VIII dintr-un ml de plasmă umană normală.***

***Doza iniţială de SUSOCTOCOG ALFA recomandată este de 200 U per kilogram corp, administrat prin injecţie intravenoasă****.*

*Doza iniţială necesară de SUSOCTOCOG ALFA pentru un pacient este calculată utilizând formula următoare:*

***DOZA INIŢIALĂ (U/kg) : CONCENTRAŢIA MEDICAMENTULUI (U/flacon) x GREUTATE (kg) = NUMĂR DE FLACOANE***

*Exemplu pentru un pacient de 70 kg, numărul de flacoane necesare pentru doza iniţială va fi calculat astfel:* ***200 U/kg : 500 U/flacon x 70 kg = 28 flacoane***

*Doza şi frecvenţa de administrare trebuie să se bazeze pe rezultatele activităţii factorului VIII (de menţinut în limitele recomandate) şi pe răspunsul clinic obţinut după cum urmează:*

***Tabel 1***

***a. Faza iniţială:***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|****Tipul sângerării*** *|****Activitatea****|****Doza*** *|****Doză*** *|****Frecvenţa de*** *|*

*| |****ţintă*** *|****iniţială****|****ulterioară*** *|****administrare a*** *|*

*| |****necesară de****|****(unităţi****| |****dozelor*** *|*

*| |****factor VIII****|****pe kg)*** *| |****ulterioare şi*** *|*

*| |****(unităţi pe****| | |****durata*** *|*

*| |****dl sau %*** *| | |****administrării*** *|*

*| |****din normal)****| | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Hemoragie | > 50% | 200 |Dozele |Se repetă la |*

*|musculară | | |ulterioare |interval de 4 - |*

*|superficială | | |se |12 ore, frecvenţa|*

*|uşoară până la | | |determină |poate fi ajustată|*

*|moderată/fără | | |în funcţie |în funcţie de |*

*|compromitere | | |de |răspunsul clinic |*

*|neurovasculară şi | | |răspunsul |şi activitatea |*

*|hemoragie | | |clinic şi |măsurată a |*

*|articulară | | |pentru a |factorului VIII |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |menţine | |*

*|Hemoragie majoră | > 80% | |activitatea| |*

*|moderată sau | | |ţintă | |*

*|severă | | |necesară de| |*

*|intramusculară, | | |factor VIII| |*

*|retroperitoneală, | | | | |*

*|gastrointestinală,| | | | |*

*|intracraniană | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***b. Faza de vindecare:***

***După ce se obţine răspunsul în privinţa hemoragiei, de obicei în primele 24 de ore, se continuă tratamentul cu Susoctocog Alfa cu o doză care menţine activitatea necesară de FVIII la 30 - 40% până când hemoragia este controlată.***

***Activitatea sanguină maximă a FVIII nu trebuie să depăşească 200%.***

***Durata tratamentului depinde de evaluarea clinică.***

***2. Mod de administrare***

***Susoctocog alfa este pentru administrare intravenoasă.***

*Tratamentul cu Susoctocog alfa trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul hemofiliei.*

***Medicamentul se administrează numai pacienţilor internaţi.***

***Este obligatorie supravegherea clinică a sângerării pacientului.***

***Volumul total de Susoctocog alfa reconstituit trebuie administrat cu o rată de 1 - 2 ml pe minut.***

***V. REACŢII ADVERSE, ATENŢIONĂRI ŞI PRECAUŢII SPECIALE PENTRU UTILIZARE:***

*Hipersensibilitate sau reacţiile alergice (care pot include angioedem, senzaţie de arsură şi înţepături la locul injectării, frisoane, eritem facial, urticarie generalizată, cefalee, erupţii cutanate, hipotensiune arterială, letargie, greaţă, nelinişte, tahicardie, senzaţie de presiune toracică, furnicături, vărsături, wheezing), sunt posibile şi pot progresa spre anafilaxie severă (inclusiv şoc)*

*Pacienţii cu hemofilie dobândită pot dezvolta anticorpi inhibitori faţă de factorul VIII porcin.*

*Anticorpii inhibitori, inclusiv răspunsurile anamnestice, pot duce la o lipsă a eficacităţii.*

***VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:***

***Activitatea factorului VIII şi starea clinică se monitorizează la 30 de minute după prima injectare şi la 3 ore după administrarea Susoctocog Alfa.***

*Activitatea factorului VIII se monitorizează înainte şi la 30 de minute după dozele ulterioare; consultaţi* ***Tabelul 1*** *din secţiunea* ***IV.1.a. Faza Iniţială şi IV.1.b Faza de vindecare*** *pentru activitatea ţintă necesară de factor VIII recomandată.*

*Este recomandată utilizarea testului de coagulare monofazic pentru factorul VIII, aşa cum a fost utilizat în determinarea potenţei şi a ratei medii de recuperare a Susoctocog Alfa.*

*Doza şi frecvenţa de administrare trebuie să se bazeze pe rezultatele activităţii factorului VIII (de menţinut în limitele recomandate) şi pe răspunsul clinic obţinut.*

***VII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI:***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă care include erupţie cutanată, urticarie generalizată, constricţie toracică, wheezing, hipotensiune arterială şi anafilaxie sau la oricare dintre excipienţi sau la proteinele de şoarece sau hamster.*

*- Apariţia anticorpilor inhibitori faţă de factorul VIII porcin şi lipsa eficacităţii.*

***IX. MEDICI PRESCRIPTORI:***

*Medici cu specialitatea hematologie sau medicină internă cu atestare din partea unui serviciu de hematologie, pentru cazurile în care nu există medic hematolog, din unităţile sanitare prin care se derulează PNS hemofilie şi talasemie.*

**#M10**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 325 cod (A16AX18): DCI LUMASIRANUM***

***Introducere***

*Scopul actualului protocol este de a prezenta indicaţia terapeutică a Lumasiranului la pacienţii cu hiperoxalurie primară tip 1 din România, precum şi etapele necesare pentru iniţierea, ajustarea, monitorizarea şi oprirea tratamentului.*

***HIPEROXALURIA PRIMARĂ (HP) este o*** *boală genetică rară, cronică debilitantă. HP este cauzată de anomalii sau defecte ale unor enzime hepatice specifice, care determină producţia exagerată de oxalat. Astfel, singura strategie de prevenţie primară este de a reduce producţia hepatică de oxalat. Oxalatul nu poate fi metabolizat şi este excretat în principal de către rinichi. Excreţia urinară excesivă de oxalat provoacă urolitiază recurentă, nefrocalcinoză, insuficienţă renală acută, infecţii de tract urinar, insuficienţă renală progresivă. Odată cu declinul ratei de filtare glomerulare pacienţii dezvoltă* ***oxaloză sistemică****, afecţiune multiorganică care se asociază cu morbiditate şi mortalitate semnificative. Oxaloza sistemică rezultă din depozitarea sistemică a cristalelor de oxalat de calciu, care nu mai pot fi excretate de rinichii bolnavi, la nivelul altor organe precum ochi, inimă, vasele de sânge, măduva osoasă, nervi periferici, tiroidă, articulaţii şi oase. Manifestările clinice ale hiperoxaluriei primare sunt heterogene în funcţie de vârsta debutului bolii, tipul de prezentare, severitatea hiperoxaluriei, rata de progresie a insuficienţei renale. Astfel, prezentarea clinică variază de la nefrocalcinoză infantilă, incapacitatea de creştere şi de a lua în greutate, insuficienţă renală, în cazul copiilor, la litiază recurentă sau boală renală cronică în stadiul final în cazul adulţilor. Formele infantile şi cele apărute în copilărie sunt cele mai severe forme ale acestei afecţiuni. Conform datelor din literatura de specialitate, au fost identificate 3 tipuri ale acestei boli: hiperoxaluria primară de tip 1, tip 2 şi tip 3, clasificarea efectuându-se în funcţie de enzima hepatică deficientă. Întrucât hiperoxaluria primară este cauzată de un defect enzimatic hepatic, tratamentul curativ poate fi reprezentat de transplantul dublu hepato-renal, cu riscurile asociate.*

***HIPEROXALURIA PRIMARĂ de Tip 1*** *(HP1) este o boală genetică rară cu transmitere autozomal recesivă, determinată de existenţa unor* ***mutaţii în gena AGXT*** *localizată pe banda cromozomului 2q37.3 (status homozigot, heterozigot compus sau heterozigot simplu, boala fiind prezentă în aceste situaţii conform datelor din literatura de specialitate), care asociază* ***disfuncţia enzimei hepatice peroxizomale, alanin-glyoxylataminotransferază (AGT)****. Hiperoxaluria primară de tip 1 este cel mai frecvent diagnosticată (70 - 80% dintre toate cazurile de HP), iar manifestările clinice sunt cele mai severe. Reducerea activităţii enzimei AGT sau absenţa acesteia determină imposibilitatea de transformare a glioxilatului în glicină, rezultând un exces de glioxilat care se transformă în oxalat. Hiperproducţia hepatică de oxalat are drept rezultat formarea cristalelor de oxalat-monohidrat de calciu. Din cauza insolubilităţii oxalatului de calciu, se formează* ***calculi renali****, apare* ***nefrocalcinoza****, inflamaţie şi fibroză renală, cu insuficienţă renală progresivă. Reducerea funcţiei renale conduce la acumulare sistemică de oxalat de calciu, formarea de depozite extrarenale de oxalat, mai ales la nivelul cordului, pereţilor arteriali şi venoşi, oaselor, măduvei osoase, etc. Nefrolitiaza şi oxaloza sistemică se pot manifesta încă din timpul primului an de viaţă. Cei mai mulţi pacienţi prezintă colici renale sau hematurie între vârstele de 2 şi 10 ani şi insuficienţă renală înaintea vârstei de 20 de ani. Această afecţiune este responsabilă pentru 1% dintre cazurile de insuficienţă renală cronică terminală manifestată la copiii din Europa. Datele din literatura de specialitate atestă că peste 50% dintre pacienţii la care debutul simptomelor apare la vârsta adultă, prezintă insuficienţă renală în stadiu terminal în momentul diagnosticului HP1.*

***I. Indicaţia terapeutică (face obiectul unui contract cost - volum)***

***LUMASIRAN*** *este indicat pentru* ***tratamentul hiperoxaluriei primare tip 1 (HP1) la toate categoriile de vârstă.***

***II. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratament cu LUMASIRAN***

***II.1. Criterii de includere în tratament***

*1. Pacienţi din toate categoriile de vârstă, diagnosticaţi cu hiperoxalurie primară tip 1 (HP1) care au semnat declaraţie de consimţământ informat pentru tratamentul cu Lumasiran.*

***Tabloul clinic şi paraclinic al HP1***

*Hiperoxaluria primară de tip 1 trebuie suspectată în condiţiile existenţei următoarelor caracteristici clinice şi paraclinice:*

***A. Caracteristici clinice şi modificări imagistice:***

*•* ***Nefrolitiază recurentă.*** *Examinarea ultrasonografică renală evidenţiază adesea mai mulţi calculi radioopaci bilaterali (tomografia computerizată şi radiografia reno-vezicală pot demonstra aspecte similare).*

*•* ***Nefrocalcinoza.*** *La copiii mai mari sau la adulţi, cele mai afectate sunt regiunile cortico-medulare, în timp ce sugarii este mai probabil să prezinte nefrocalcinoză difuză, cu puţini calculi sau fără calculi observabili.*

*•* ***Copil cu un prim calcul renal.***

*•* ***Copil mai mic de 12 luni cu insuficienţă de dezvoltare*** *şi funcţie renală alterată*

*•* ***Boală cronică de rinichi sau insuficienţă renală în stadiu terminal la orice vârstă, cu antecedente de calculi renali sau nefrocalcinoză***

*•* ***Litiază renală cu calculi compuşi exclusiv din oxalat-monohidrat de calciu***

*•* ***Prezenţa cristalelor de oxalat în orice fluid sau ţesut biologic***

***B. Modificări de laborator***

*• Excreţie urinară crescută de oxalat în mod persistent > 0,7 mmol/1,73 m2/zi sau peste intervalul/intervalele de referinţă legate de vârstă.*

*• Concentraţie crescută de acid glicolic urinar (glicolat): apare la aproximativ 75% dintre cazurile de HP1.*

*• Concentraţie plasmatică crescută de oxalat. Persoanele cu HP1 şi funcţie renală normală au de obicei valori normale sau uşor crescute. Valorile substanţial crescute devin regulă atunci când rata de filtrare glomerulară este < 45 ml/min/1,73 m2. Concentraţiile de oxalat în plasmă > 50 µmol/L sunt foarte sugestive pentru HP1.*

***C. Testarea genetică***

*• Vine în sprijinul confirmării diagnosticului clinic prin identificarea mutaţiilor genetice în* ***gena AGXT*** *localizată pe banda cromozomului 2q37.3 (status homozigot, heterozigot compus sau heterozigot simplu, boala fiind prezentă în aceste situaţii conform datelor din literatura de specialitate)*

***Algoritm de evaluare diagnostică al Hiperoxaluriei primare***

***(adaptat după Edvardsson VO et al. Pediatr Nephrol 2013Pediatr Nephrol. 2013 Oct; 28(10): 1923 - 1942)***

***Funcţie renală normală******Boală cronică de rinichi\*1)***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|• Nefrolitiază sau | |• Creatinină serică crescută |*

*|nefrocalcinoză în copilărie | |cu litiază oxalică |*

*|• Litiază recurentă de oxalat| |• Depozite tisulare de |*

*|de calciu sau nefrocalcinoză | sau |oxalat de calciu |*

*|la adulţi | |• Nefrocalcinoză |*

*|• Istoric familial de | | |*

*|hiperoxalurie primară\*2) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |*

*|* ***Oxalat urinar*** *| |*

*|• Oxalat urinar > 0,7 mmol/ | |*

*|1,73 m2 sau Uox/Cr > normal | |*

*|pentru vârstă\*3) | |*

*|• Confirmat la măsurători | |*

*|repetate | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |*

*| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |* ***Oxalat urinar şi plasmatic*** *|*

*|* ***Glicolat urinar,*** *| |• Oxalat urinar > 0,5 mmol/ |*

*|* ***L-glycerat****\*4), \*5) | |1,73 m2 şi/sau oxalat |*

*|Glicolat urinar sau glicerat | |plasmatic > 20 µmol/L |*

*|> 2 x normalul | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |*

*| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |*

*| |* ***A fost identificată*** *| |*

*Nu | |* ***o cauză secundară?*** *| |*

*| |• Malabsorbţie | |*

*| |• Boală gastrointestinală | | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*->|• Dietă bogată în oxalaţi şi|<-- | Evaluează şi |*

*|săracă în calciu | | tratează în |*

*|• Sugar cu prematuritate\*6) |---->| consecinţă\*7)|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| Da |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Nu |*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*\_\_\_\_\_\_\_\_|* ***Testare genetică\*8)*** *|*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |*

*|Biopsie hepatică cu | |*

*|determinarea activităţii| |Da*

*|enzimatice pentru AGT, | |*

*|GRHPR | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |*

*| \_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| AGT, Mutaţii | Mutaţii | Mutaţii |*

*| GRHPR cu AGXT | GRHPR | HOGA1 |*

*| activitate \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_↓\_\_ \_\_\_\_\_\_↓\_ \_\_\_\_\_\_↓\_*

*| normală |Tulburare a | | HP1 | |HP tip 2| |HP tip 3|*

*|----------->|oxalatului de| |\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |etiologie | ↑ ↑*

*| |nedeterminată| | AGT cu | GRHPR cu*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| | activitate ↓| activitate ↓*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*1) Boala cronică de rinichi este definită ca o rată de filtrare glomerulară mai mică de 50 ml/min/1,73 m2 sau creatinina serică mai mare sau egală cu de două ori normalul pentru vârstă.*

*\*2) Ghidul nu abordează diagnosticul prenatal [121, 122].*

*\*3) Proporţia oxalat-creatinină în urină la copiii sănătoşi variază continuu în funcţie de vârstă.*

*\*4) Măsurătorile de oxalat în urină şi plasmă şi glicolaţi în urină pentru teste de diagnostic trebuie obţinute în timp ce pacientul nu primeşte suplimente de piridoxină sau vitamine.*

*\*5) Creşterea glicolatului în urină în prezenţa hiperoxaluriei este sugestivă, dar nu poate diagnostica hiperoxaluria primară de tip 1 (HP 1). Creşterea L-gliceratului în urină la un pacient cu hiperoxalurie sugerează HP de tip 2.*

*\*6) Raportul urinar oxalat-creatinină este mai mare la sugarii prematuri decât la sugarii la termen, mai ales atunci când primesc nutriţie parenterală care conţine aminoacizi. Raportul scade atunci când copiii prematuri primesc doar soluţii de glucoză şi electroliţi.*

*\*7) Când se suspectează o cantitate foarte mare de oxalat sau un nivel scăzut de calciu alimentar ca fiind cauza hiperoxaluriei, dieta trebuie corectată şi oxalatul din urină remăsurat pentru verificare.*

***\*8) În unele cazuri cu diagnostic clinic ferm de hiperoxalurie primară de tip 1 (HP 1), chiar dacă este găsită o singură mutaţie, este posibil ca mutaţii de reglare sau intronice profunde să fie cea doua mutaţie nedetectată. În astfel de cazuri, descoperirea unei singure mutaţii asociate bolii în contextul unui fenotip tipic susţine diagnosticul clinic de HP.***

***II.2. Criterii de excludere***

*Criteriile de excludere se aplică anterior iniţierii Lumasiranului.*

*1. Lipsa confirmării diagnosticului de HIPEROXALURIA PRIMARĂ de Tip 1 (HP1).*

*2. Contraindicaţii: hipersensibilitate severă la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

***III. Tratamentul cu LUMASIRAN 189 mg/ml, soluţie injectabilă***

*Lumasiran este un acid ribonucleic dublu catenar interferent (small-interferingRNA) care reduce nivelul glicolat-oxidazei (GO) având ca ţintă acidul ribonucleic mesager (mRNA) pentru gena hidroxi-acid oxidazei 1 (HAO1) din hepatocite, prin intermediul interferenţei ARN-ului. Nivelurile scăzute de enzimă GO reduc cantitatea de glioxilat disponibilă, un substrat pentru producţia de oxalat. Rezultatul terapeutic este de reducere a concentraţiilor de oxalat din urină şi din plasmă, cauza subiacentă a manifestării bolii la pacienţii cu HP1. Întrucât enzima GO se află în amonte faţă de* ***enzima alanin-glioxilat-aminotransferază deficitară****, care cauzează HP1, mecanismul de acţiune al Lumasiran este independent de mutaţia subiacentă a genei AGXT.*

*1. Compoziţia şi forma farmaceutică*

*Fiecare ml de soluţie conţine Lumasiran sodic echivalent a 189 mg Lumasiran.*

*Fiecare flacon conţine 94,5 mg Lumasiran.*

*Soluţie pentru injecţie subcutanată.*

***2. Posologie şi mod de administrare***

*•* ***Doza recomandată constă în 3 doze de încărcare administrate o dată pe lună, urmate de doze de întreţinere începând de la o lună după ultima doză de încărcare****, aşa cum este indicat în Tabelul 1.*

*• Schema terapeutică se stabileşte în funcţie de greutatea corporală. Doza administrată pacientului (în mg) şi volumul (în ml) trebuie calculate după cum urmează: Greutatea corporală a pacientului (kg) x doza (mg/kg) = cantitatea totală (mg) de medicament care trebuie administrată. Cantitatea totală (mg) împărţită la concentraţie (189 mg/ml) = volumul total de medicament (ml) care trebuie injectat.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Greutate*** *|* ***Doză de încărcare*** *|* ***Doză de întreţinere*** *|*

*|* ***corporală*** *| |* ***(începe la o lună după ultima****|*

*| | |* ***doză de încărcare)*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| sub 10 kg | 6 mg/kg o dată pe lună,| 3 mg/kg o dată pe lună, |*

*| | timp de 3 doze | începând la o lună după |*

*| | | ultima doză de încărcare |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| între 10 kg | 6 mg/kg o dată pe lună,| 6 mg/kg o dată la 3 luni |*

*| şi sub 20 kg| timp de 3 doze | (trimestrial), începând la o |*

*| | | lună după ultima doză de |*

*| | | încărcare |*

*| | (luna 1, luna 2, luna 3| (luna 4 administrare, luna 5 |*

*| | administrare) | pauză, luna 6 pauză, luna 7 |*

*| | | administrare etc.) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 20 kg şi mai| 3 mg/kg o dată pe lună,| 3 mg/kg o dată la 3 luni |*

*| mult | timp de 3 doze | (trimestrial), începând la o |*

*| | | lună după ultima doză de |*

*| | | încărcare |*

*| | (luna 1, luna 2, luna 3| (luna 4 administrare, luna 5 |*

*| | administrare) | pauză, luna 6 pauză, luna 7 |*

*| | | administrare etc.) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*•* ***Doză omisă***

*Dacă o doză este administrată cu întârziere sau omisă, tratamentul trebuie administrat cât mai curând posibil. Schema terapeutică cu administrare lunară sau trimestrială prescrisă trebuie reluată de la cea mai recentă doză administrată.*

*•* ***Mod de administrare:***

*Doar pentru administrare subcutanată.*

*Acest medicament este furnizat sub formă de soluţie gata de utilizare, într-un flacon unidoză.*

*- Volumul necesar de LUMASIRAN trebuie calculat pe baza dozei recomandate în funcţie de greutate, aşa cum este indicat în Tabelul 1.*

*- Dacă doza este mai mare de 0,5 ml (94,5 mg), este necesar mai mult de un flacon.*

*- Volumul maxim acceptabil pentru o singură injecţie este de 1,5 ml. Dozele care depăşesc 1,5 ml trebuie administrate sub formă de injecţii multiple (doza totală împărţită în mod egal între seringi, fiecare injecţie conţinând aproximativ acelaşi volum) pentru a reduce la minimum disconfortul posibil la nivelul locului injectării, determinat de volumul injecţiei.*

*•* ***Perioada de tratament***

*Tratament cronic. Tratamentul continuă la pacienţii cu indicaţia terapeutică până la toxicitate semnificativă sau retragerea consimţământului.*

***IV. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

***IV.1. Grupe speciale de pacienţi***

***Vârstnici***

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu vârsta >/= 65 de ani.*

***Insuficienţă hepatică***

*Nu au fost efectuate studii cu Lumasiran la pacienţi cu insuficienţă hepatică. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu creştere temporară a valorii bilirubinei totale (bilirubina totală > 1,0 până la 1,5 x LSVN). Se recomandă prudenţă la tratarea pacienţilor cu insuficienţă hepatică moderată sau severă.*

***Insuficienţă renală***

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă renală uşoară (rata de filtrare glomerulară estimată (RFGe) între 60 şi < 90 ml/min/1,73 m2) sau moderată (RFGe între 30 şi 59 ml/min/1,73 m2). Sunt disponibile date clinice limitate de la pacienţi cu insuficienţă renală severă (RFGe = 15 - 29 ml/min/1,73 m2), boală renală în stadiu terminal (RFGe < 15 ml/min/1,73 m2) sau cărora li se efectuează dializă. Monitorizarea siguranţei este justificată la tratarea pacienţilor cu insuficienţă renală severă sau în stadiu terminal.*

***Copii şi adolescenţi***

*La pacienţii cu vârsta sub 1 an, sunt disponibile date limitate. Se recomandă prudenţă la tratarea acestor pacienţi.*

***IV.2. Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune***

*• Nu au fost efectuate studii clinice privind interacţiunile medicamentoase. Studiile in vitro indică faptul că Lumasiran nu este un substrat sau un inhibitor al enzimelor citocromului P450 (CYP). Nu este de aşteptat ca Lumasiran să interfere cu enzimele CYP sau să moduleaze activitatea transportorilor de medicamente.*

*• Utilizarea concomitentă a piridoxinei nu a influenţat în mod semnificativ farmacodinamica sau farmacocinetica Lumasiran.*

***V. Reacţii adverse***

*Reacţia adversă raportată cel mai frecvent a fost reacţia la locul injectării (32%).*

*Informaţiile cu privire la reacţiile adverse asociate cu Lumasiran, care au fost obţinute din studiile clinice, sunt prezentate în tabelul de mai jos.*

*Reacţiile adverse sunt codificate ca termeni preferaţi (TP) în cadrul Clasificării pe aparate, sisteme şi organe (ASO) Med DRA şi sunt prezentate în funcţie de frecvenţă. Frecvenţa reacţiilor adverse este exprimată conform următoarelor categorii: Foarte frecvente (>/= 1/10), frecvente (>/= 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (>/= 1/1000 şi < 1/100); rare (>/= 1/10000 şi < 1/1000); foarte rare (< 1/10000).*

*Tabelul 2: Reacţii adverse*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Clasificare pe aparate, sisteme şi | Reacţie adversă | Frecvenţă |*

*| organe | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Tulburări gastrointestinale | Dureri | Foarte |*

*| | abdominale\*a) | frecvente |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Tulburări generale şi la nivelul | Reacţii la |Foarte |*

*| locului de administrare | nivelul locului |frecvente |*

*| | de injectare\*b) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*a) Include dureri abdominale, dureri în regiunea superioară a abdomenului, dureri în regiunea inferioară a abdomenului, disconfort abdominal şi sensibilitate abdominală.*

*\*b) Includ reacţii la nivelul locului de injectare: eritem, dureri, prurit, tumefiere, disconfort, modificare a culorii pielii, formare a unei mase la nivelul locului de injectare, induraţie, erupţie cutanată, echimoze, hematom şi exfoliere la nivelul locului de injectare.*

***VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice***

*În monitorizarea tratamentului cu LUMASIRAN se urmăreşte ameliorarea/reducerea ratei de deteriorare a tabloului clinic al bolii prin parametrii biochimici.*

*•* ***Recomandări generale de monitorizare:***

***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

***| Tip de | Modalitate | Periodicitate |***

***| monitorizare | | |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

*|* ***Generală*** *| Anamneză | Iniţial şi la fiecare |*

*| | Examen clinic complet | reevaluare |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Analize de*** *| Probe de sânge: | În mod regulat, |*

*|* ***laborator*** *| - Creatinină, RFGe, acid| frecvenţa depinzând de |*

*| | uric, uree, ionogramă, | stadiul BCR sau de |*

*| | AST, ALT, bilirubină | situaţia clinică |*

*| | totală | |*

*| | - Hemogramă | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Examen de urină: sumar | La fiecare evaluare |*

*| | sediment, proteinurie/ | |*

*| | 24 h, urocultură | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Oxalat urinar din urina | La iniţierea |*

*| | colectată 24 h, sau în | tratamentului, ulterior|*

*| | cazul copiilor raport | la interval de 3 luni |*

*| | urinar oxalat/creatinină| |*

*| | din spot de urină | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Alţi biomarkeri serici | |*

*| | şi urinari în funcţie de| |*

*| | stadiul bolii | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Imagistică*** *| Ecografie abdomino- | Iniţial, la fiecare 6 |*

*| | pelvină | luni şi în caz de |*

*| | | necesitate |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | CT abdomino-pelvin nativ| Iniţial, ulterior anual|*

*| | | sau în caz de |*

*| | | necesitate |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | CT toracic pentru | Pentru pacienţii cu |*

*| | evaluarea calcificărilor| RFGe < 30 ml/min/ |*

*| | cardiace, vasculare | 1,73 m2 şi ori de câte|*

*| | | ori se consideră |*

*| | | necesar |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Radiografii osoase | Pentru pacienţii cu |*

*| | | RFGe < 30 ml/min/ |*

*| | | 1,73 m2 şi ori de câte|*

*| | | ori se consideră |*

*| | | necesar |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Ecografie cardiacă | Iniţial, ulterior în |*

*| | | caz de necesitate |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Examinare*** *| Evaluare urologică, | Atunci când RFGe |*

*|* ***multidisciplinară****| cardiologică, | < 30 ml/min/1,73 m2 |*

*| | hematologică, | şi ori de câte ori se |*

*| | oftalmologică, | consideră necesar |*

*| | endocrinologică, | |*

*| | neurologică, etc. în | |*

*| | funcţie de stadiul | |*

*| | bolii şi datele clinice.| |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Abrevieri: RFGe - rată de filtrare glomerulară estimată; AST - aspartataminotransferaza; ALT - alanilaminotransferaza; BCR - boală cronică de rinichi; CT - tomografie computerizată*

*Se recomandă evaluarea INIŢIALĂ după primele 4 luni de tratament consecutiv, urmată de evaluarea PERIODICĂ la 6 luni.*

*•* ***Criterii de continuare a tratamentului***

*1. Menţinerea consimţământului şi a complianţei la tratament a pacientului*

*2. Starea clinică a pacientului permite administrarea terapiei în condiţii de siguranţă*

*3. Probele biologice permit continuarea administrării terapiei în condiţii de siguranţă.*

*•* ***Criterii pentru întreruperea tratamentului***

*Se recomandă întreruperea tratamentului când raportul beneficiu clinic/risc este scăzut, (riscul de continuare a tratamentului fiind crescut sau beneficiul terapeutic clinic redus):*

*1. Lipsa de răspuns clinic şi biochimic la tratament (****concentraţia urinară de oxalat pe o perioadă de 24 de ore ajustată în funcţie de suprafaţa corporală, RFGe, creatinina, albumină sau alţi biomarkeri disponibili****)*

*2. Hipersensibilitate severă (de exemplu, anafilaxie) la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*3. Toxicitate semnificativă*

*4. Decizia medicului*

*5. Decizia pacientului*

***VII. Prescriptori***

*Medicii din specialităţile nefrologie, nefrologie pediatrică, urologie, pediatrie şi genetică medicală.*

**#M10**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 326 cod (B01AC21-HTAPCT): DCI TREPROSTINILUM***

***I. Indicaţii terapeutice (face obiectul unui contract cost volum)***

*Treprostinil subcutanat (TREPULMIX(R)) este indicat ca tratament de lungă durată al hipertensiunii arteriale pulmonare cronice tromboembolice (HTAPCT) la pacienţii adulţi cu clasă funcţională NYHA III sau IV, consideraţi inoperabili sau cu HTAPCT recurentă sau persistentă postoperator (trombendarterectomie), ca tratament asociat medicaţiilor vasodilatatoare orale precum stimulatori de guanilat-ciclază, antagonişti ai receptorilor endotelinei (ARE) sau inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5 (IPDE-5)*

***II. Diagnostic***

*1. Diagnosticul de HTAPCT presupune:*

*a. prezenţa hipertensiunii pulmonare precapilare obiectivată prin cateterism cardiac drept (Presiunea medie în artera pulmonară > 20 mmHg, Presiunea capilară < 15 mmHg, Rezistenţa vasculară pulmonară > 2 unităţi Wood.*

*b. Cel puţin 3 luni de anticoagulare permanentă eficientă*

*c. Confirmarea defectelor de perfuzie în circulaţia arterială pulmonară prin CT torace cu contrast sau scintigrafie pulmonară de perfuzie sau angiografie pulmonară convenţională*

*2. Pacienţii diagnosticaţi cu HTAPCT vor efectua un bilanţ paraclinic obligatoriu, necesar indicaţiei terapeutice, reprezentate de:*

*a. radiografie toracică standard;*

*b. ECG;*

*c. ecografie cardiacă transtoracică;*

*d. tomografie computerizată torace cu substanţă de contrast cu confirmarea unora din următoarele modificări:*

*a. anomalii parcelare de perfuzie "în mozaic"*

*b. prezenţa de obstrucţii în arterele pulmonare centrale sau periferice, în special cu caracter cronic, de tip ocluzie, stenoză, web-uri, benzi, îngustări etc.*

*c. hipertrofia arterelor bronşice*

*e. cateterism cardiac drept cu măsurarea valorilor presionale pulmonare - în special presiunea medie, presiunea capilară, debit cardiac/indice cardiac şi rezistenţe vasculare pulmonare; este recomandabilă efectuarea testului de vasoreactivitate acută - de preferat cu NO inhalator*

*f. explorare funcţională respiratorie prin spirometrie şi recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DLco;*

*g. test de mers 6 minute;*

*h. SaO2 în repaus şi la efort;*

*i. Testare BNP sau NTproBNP;*

*j. Alte investigaţii pentru stabilirea etiologiei hipertensiunii pulmonare (imunologie, serologie HIV şi hepatite virale)*

*3. Consult chirurgical*

*a. Trombendarterectomia pulmonară este tratamentul de elecţie în HTAPCT, fiind singura intervenţie ce poate asigura vindecarea. Astfel, după stabilirea diagnosticului de HTAPCT, pacienţii necesită opinie chirurgicală privind indicaţia de dezobstrucţie prin trombendarterectomie într-un centru cu experienţă din România sau din străinătate, fiind evaluate severitatea HTP, localizarea obstrucţiilor, comorbidităţile, cât şi dorinţa pacientului.*

*b. Dilatarea prin angioplastie pulmonară cu balon poate fi oferită pacienţilor cu HTAPCT fără indicaţie chirurgicală, în măsura disponibilităţii unui centru cu experienţă, însă de obicei această intervenţie se recomandă după iniţierea tratamentului vasodilatator pulmonar pentru scăderea rezistenţelor şi implicit al riscului de reacţii adverse.*

***III. Criterii de includere:***

*1. Etiologie: Hipertensiune arterială pulmonară cronică tromboembolică*

*2. Severitate: Clasa funcţională NYHA III sau IV*

*3. Tratament vasodilatator: Pacienţi aflaţi deja în terapie vasodilatatoare simplă sau combinată incluzând antagonist de receptor de endotelină (ARE - bosentan, ambrisentan, macitentan), inhibitor de fosfodiesterază 5 (IPDE5 - sildenafil, tadalafil) sau agonist de guanilat ciclază (AGC - riociguat)*

***IV. Criterii de excludere:***

*1. Pacienţi cu Hipertensiune arterială pulmonară (Grupul I al clasificării HTP). Pacienţii din acest grup vor putea primi treprostinil sc. (TRESUVI(R))*

*2. Pacienţi cu HTP asociată bolilor de cord stâng (Grupul II al clasificării HTP)*

*3. Pacienţi cu HTP asociată bolilor pulmonare cronice severe precum BPOC sau fibroză pulmonară, însoţite de insuficienţă respiratorie (Grupul III al clasificării HTP)*

*4. Pacienţi aflaţi în tratament cu epoprostenol sau selexipag pe perioada tratamentului cu aceste medicamente; în cazul opririi acestor medicamente se poate iniţia tratamentul cu treprostinil sc.*

*5. Alergie, intoleranţă sau contraindicaţii la treprostinil sc.*

*6. Insuficienţă hepatică severă, clasa C clasificare Child Pugh*

***V. Tratament: doze şi monitorizare***

*1. Medicaţia se administrează continuu, la nivel subcutanat (abdomen, coapsă), prin intermediul unei pompe; dozele se calculează în ng/kgc/min, iar debitul de administrare se calculează în funcţie de doza necesară, greutatea pacientului (pentru pacienţii cu IMC > 30 kg/m2 se va considera greutatea ideală) şi concentraţia flaconului folosit (TREPULMIX 2,5 mg/ml, TREPULMIX 5 mg/dl sau TREPULMIX 10 mg/ml).*

*2. Toţi pacienţii trebuie instruiţi (pregătirea rezervorului pentru perfuzie, fixarea tubulaturii şi conectorilor). Pacienţii trebuie să primească instrucţiuni în scris pentru administrarea uzuală a medicamentului, recomandări privind gestionarea obstrucţiilor şi alte setări de alarmă ale pompei, dar şi detalii cu privire la persoana cu care trebuie luată legătura în caz de urgenţă, fie din partea producătorului pompei sau recomandări personalizate din partea medicului prescriptor. Pentru a evita întreruperile administrării medicamentului, pacientul trebuie să aibă la dispoziţie o pompă de rezervă şi seturi pentru administrare subcutanată pentru situaţiile în care echipamentul pentru administrare se defectează.*

*3. Treprostinil sc. va fi iniţiat în centre cu experienţă în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, la pacienţi spitalizaţi, în servicii cu acces la terapie intensivă.*

*4. Iniţierea tratamentului cu treprostinil sc. (TREPULMIX):*

*a. Doza iniţială recomandată este de 1,25 ng/kgc/min însă poate fi scăzută la 0,625 ng/kgc/min în situaţii particulare (insuficienţă renală, insuficienţă hepatică moderată, vârstnici, etc.)*

*b. Doza va fi crescută treptat astfel:*

*i. cu maxim 1,25 ng/kgc/min săptămânal primele 4 săptămâni*

*ii. ulterior cu maxim 2,5 ng/kgc/min săptămânal, în funcţie de beneficiul obţinut şi de toleranţa pacientului, cu urmărirea reacţiilor adverse frecvente, specifice, precum: cefalee, greaţă, vărsături, diaree, dureri musculare, dureri la nivelul membrelor, dureri la nivelul maxilarului;*

*c. Când pacientul ajunge la o doză care nu poate fi tolerată, doza trebuie scăzută la nivelul dozei anterioare.*

*5. Doza de întreţinere*

*a. este doza maximă tolerată de pacient în raport cu beneficiul clinic, neexistând un prag maxim*

*6. Întreruperi temporare*

*a. După oprirea medicaţiei de maxim 4 ore, treprostinil sc. poate fi reluat cu aceeaşi doză*

*b. După oprirea medicaţiei de maxim 24 ore, treprostinil sc. poate fi reluat cu 50% din doza iniţială, ulterior creştere progresivă, sub supraveghere medicală*

*c. După oprirea medicaţiei timp de peste 24 ore, treprostinil sc. va putea fi reluat cu o doză individualizată de medicul curant, sub supraveghere medicală*

*7. Situaţii speciale*

*a. La pacienţii sub tratament cu treprostinil sc. iniţierea oprirea medicaţiei cu inhibitori ai CYP2C8 va necesita ajustarea dozei*

*b. Insuficienţa hepatică uşoară sau moderată (Child Pugh A, B) cât şi insuficienţa renală, necesită o atenţie specială, poate necesita iniţierea cu doza redusă cât şi creşterea cu paliere reduse*

*c. Hipotensiune sistemică, TA sistolic < 90 mmHg poate necesita oprirea temporară a perfuziei*

*8. Oprirea tratamentului cu treprostinil*

*a. Decizia pacientului de oprire a tratamentului cu treprostinil*

*b. Decizia medicului curant de oprire a tratamentului cu treprostinil în cazul intoleranţei sau a complianţei foarte scăzute*

*c. Decizia medicului de oprire a tratamentului după trombendarterectomie cu succes sau transplant pulmonar.*

*d. Nu se recomandă oprirea bruscă a tratamentului; acesta va putea fi oprit treptat, eventual concomitent cu înlocuirea cu o altă medicaţie vasodilatatorie*

*9. Contraindicaţii*

*a. Insuficienţa hepatică severă (Child Pugh C)*

*b. Hipersensibilitate la treprostinil sau excipienţi*

*c. Boala pulmonară veno-ocluzivă*

*d. Ulcer gastrointestinal activ, hemoragie intracraniană, leziuni gastrointestinale sau alte sângerări gastrointestinale.*

*e. Valvulopatie congenitală sau dobândită, cu disfuncţie miocardică semnificativă clinic, necorelată cu hipertensiune arterială pulmonară.*

*f. Boală coronariană severă sau angină pectorală instabilă, Infarct miocardic survenit în ultimele şase luni.*

*g. Aritmii severe.*

*h. Evenimente vasculare cerebrale (de exemplu, accident ischemic tranzitoriu, accident vascular cerebral) survenite în ultimele trei luni.*

*i. Administrarea concomitentă cu alţi prostanoizi*

***VI. Prescriptori***

*Prescrierea medicaţiei, precum şi monitorizarea se efectuează de către medicii din unităţile sanitare care derulează Programul naţional de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară. Protocolul de monitorizare urmăreşte recomandările ghidurilor internaţionale şi va include evaluarea cel puţin de 2 ori pe an prin: ECG, radiografie, ecocardiografie, test de mers 6 min şi BNP sau NTproBNP.*

**#M10**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 327 cod (B01AC21-HTAP): DCI TREPROSTINILUM***

***I. Indicaţii terapeutice (face obiectul unui contract cost volum)***

*Treprostinil subcutanat (TRESUVI(R)) este indicat ca tratament de lungă durată al hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) idiopatice sau ereditare, la pacienţii adulţi cu clasă funcţională NYHA III şi risc crescut de mortalitate, ca tratament asociat medicaţiilor vasodilatatoare orale precum antagonişti ai receptorilor endotelinei (ARE) şi/sau inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5 (IPDE-5).*

***II. Diagnostic***

*Pacienţii sunt diagnosticaţi cu HTAP conform criteriilor stabilite de ghidurile actualizate ale Societăţii Europene de Boli Respiratorii şi ale Societăţii Europene de Cardiologie, ceea ce presupune efectuarea unor investigaţii paraclinice obligatorii, necesare indicaţiei terapeutice, reprezentate de:*

*1. radiografie toracică standard;*

*2. ECG;*

*3. ecografie cardiacă transtoracică;*

*4. dozare BNP sau NTproBNP;*

*5. test de mers de 6 minute;*

*6. SpO2 în repaus şi la efort;*

*7. explorare funcţională respiratorie prin spirometrie şi recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DLco;*

*8. cateterism cardiac drept cu măsurarea valorilor presionale pulmonare, în special presiunea arterială pulmonară medie (PAPm), presiunea capilară pulmonară (PCP), debit cardiac (DC)/indice cardiac (IC) şi rezistenţe vasculare pulmonare (RVP). Este recomandabilă efectuarea testului de vasoreactivitate acută, de preferat cu NO inhalator. Hipertensiunea pulmonară precapilară este definită prin: PAPm > 20 mmHg, PCP < 15 mmHg, RVP > 2 unităţi Wood.*

*9. tomografie computerizată de torace cu substanţă de contrast pentru excluderea pacienţilor cu HTP cronică postembolică;*

*10. Alte investigaţii pentru stabilirea etiologiei hipertensiunii pulmonare (imunologie, serologie HIV şi hepatite virale)*

***III. Criterii de includere:***

*1. Etiologie:*

*a. HTAP idiopatică/familială*

*b. HTAP asociată colagenozelor*

*c. HTAP persistentă la pacienţi cu malformaţii cardiace congenitale simple, şunt stânga-dreapta, corectate chirurgical*

*2. Grupe de risc:*

*a. La evaluarea iniţială, la diagnostic - pacienţi cu risc înalt de mortalitate la un an (> 20% conform ghidului european de hipertensiune pulmonară 2022), cu îndeplinirea unora din parametrii următori:*

*i. Parametri clinici: semne clinice de insuficienţă cardiacă dreaptă, agravare rapidă, sincope recurente, NYHA IV*

*ii. Parametri funcţionali: TM6m < 165 m, BNP > 800 ng/L sau NTproBNP > 1100 ng/L*

*iii. Parametri ecocardiografici: aria AD > 26 cm2, TAPSE/PAPs < 0,19 mm/mmHg*

*iv. Parametri de cateterism cardiac: presiunea AD > 14 mmHg, Index cardiac < 2,0 L/min/m2, SvO2 < 60%*

*b. La evaluarea de monitorizare, la pacient deja aflat sub terapie vasodilatatoare orală de cel puţin 3 luni (inhibitori fosfodiesterază 5, antagonişti ai receptorilor de endotelină, stimulatori solubili de guanilat ciclază, agonişti de receptor IP) ce prezintă risc intermediar sau crescut (conform ghid european de hipertensiune pulmonară 2022) :*

*i. Parametri clinici: NYHA III sau IV*

*ii. Parametri funcţionali: TM6m < 320 m, BNP > 200 ng/L sau NTproBNP > 650 ng/L*

*3. Tratament vasodilatator:*

*a. Pacienţi aflaţi deja în terapie vasodilatatorie combinată incluzând un antagonist de receptor de endotelină (ARE - bosentan, ambrisentan, macitentan) şi un inhibitor de fosfodiesterază 5 (IPDE5 - sildenafil, tadalafil) sau agonist guanilat ciclază (AGC - riociguat)*

*b. Pacienţi aflaţi în monoterapie vasodilatatorie cu ARE sau IPDE5/AGC şi cu intoleranţă medicală la cealaltă clasă de vasodilatator pulmonar, respectiv pacienţi fără tratament vasodilatator şi cu intoleranţă medicală la ambele clase de vasodilatatoare pulmonare (ARE şi IPDE5/AGC)*

*c. Pacienţii aflaţi sub tratament cu agonişti de receptor IP (selexipag) vor necesita oprirea medicaţiei anterior iniţierii treprostinil sc.*

***IV. Criterii de excludere:***

*1. Pacienţi cu HTP asociată bolilor de cord stâng (Grupul II al clasificării HTP)*

*2. Pacienţi cu HTP asociată bolilor pulmonare cronice severe precum BPOC sau fibroză pulmonară, însoţite de insuficienţă respiratorie (Grupul III al clasificării HTP)*

*3. Pacienţi cu HTP cronică postembolică - vor putea primi treprostinil sc (TREPULMIX(R))*

*4. Pacienţi aflaţi în tratament cu epoprostenol sau selexipag pe perioada tratamentului cu aceste medicamente; în cazul opririi acestor medicamente se poate iniţia tratamentul cu treprostinil sc.*

*5. Alergie, intoleranţă sau contraindicaţii la treprostinil sc.*

*6. Insuficienţă hepatică severă, ciroză clasa C Child-Pugh*

***V. Tratament: doze şi monitorizare***

*1. Medicaţia se administrează continuu, la nivel subcutanat (abdomen, coapsă), prin intermediul unei pompe; dozele se calculează în ng/kgc/min, iar debitul de administrare se calculează în funcţie de doza necesară, greutatea pacientului (pentru pacienţii cu IMC > 30 kg/m2 se va considera greutatea ideală) şi concentraţia flaconului folosit (TRESUVI(R) 2,5 mg/ml sau TRESUVI(R) 5 mg/ml).*

*2. Toţi pacienţii trebuie instruiţi (pregătirea rezervorului pentru perfuzie, fixarea tubulaturii şi conectorilor). Pacienţii trebuie să primească instrucţiuni în scris pentru administrarea uzuală a medicamentului, recomandări privind gestionarea obstrucţiilor şi alte setări de alarmă ale pompei, dar şi detalii cu privire la persoana cu care trebuie luată legătura în caz de urgenţă, fie din partea producătorului pompei sau recomandări personalizate din partea medicului prescriptor. Pentru a evita întreruperile administrării medicamentului, pacientul trebuie să aibă la dispoziţie o pompă de rezervă şi seturi pentru administrare subcutanată pentru situaţiile în care echipamentul pentru administrare se defectează.*

*3. Treprostinil sc. va fi iniţiat în centre cu experienţă în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, la pacienţi spitalizaţi, în servicii cu acces la terapie intensivă.*

*4. Iniţierea tratamentului cu treprostinil sc. (TRESUVI(R)):*

*a. Doza iniţială recomandată este de 1,25 ng/kgc/min însă poate fi scăzută la 0,625 ng/kgc/min în situaţii particulare (insuficienţă renală, insuficienţă hepatică moderată, vârstnici, etc.)*

*b. Doza va fi crescută treptat astfel:*

*i. cu maxim 1,25 ng/kgc/min săptămânal în primele 4 săptămâni*

*ii. Ulterior cu maxim 2,5 ng/kgc/min săptămânal, în funcţie de beneficiul obţinut şi de toleranţa pacientului, cu urmărirea reacţiilor adverse frecvente, specifice, precum: cefalee, greaţă, vărsături, diaree, dureri musculare, dureri la nivelul membrelor, dureri la nivelul maxilarului;*

*c. Când pacientul ajunge la o doză care nu poate fi tolerată, doza trebuie scăzută la nivelul dozei anterioare.*

*5. Doza de întreţinere*

*a. este doza maximă tolerată de pacient în raport cu beneficiul clinic, neexistând un prag maxim*

*6. Întreruperi temporare*

*a. După oprirea medicaţiei de maxim 4 ore, treprostinil sc. poate fi reluat cu aceeaşi doză*

*b. După oprirea medicaţiei de maxim 24 ore, treprostinil sc. poate fi reluat cu 50% din doza iniţială, ulterior cu creştere progresivă, sub supraveghere medicală*

*c. După oprirea medicaţiei timp de peste 24 ore, treprostinil sc. va putea fi reluat cu o doză individualizată de medicul curant, sub supraveghere medicală*

*7. Situaţii speciale*

*a. La pacienţii sub tratament cu treprostinil sc. iniţierea sau oprirea medicaţiei cu inhibitori ai CYP2C8 vor necesita ajustarea dozei de treprostinil.*

*b. Insuficienţa hepatică uşoară sau moderată (Child Pugh A, B) cât şi insuficienţa renală, necesită o atenţie specială şi pot impune iniţierea cu doza redusă cât şi creşterea cu paliere reduse*

*c. Hipotensiunea sistemică, TA sistolic < 90 mmHg poate necesita oprirea temporară a perfuziei*

*8. Oprirea tratamentului cu treprostinil*

*a. Decizia pacientului de oprire a tratamentului cu treprostinil*

*b. Decizia medicului curant de oprire a tratamentului cu treprostinil în cazul intoleranţei sau a complianţei foarte scăzute*

*c. Decizia medicului curant de oprire după transplant pulmonar*

*d. Nu se recomandă oprirea bruscă a tratamentului; acesta va putea fi oprit treptat, eventual concomitent cu înlocuirea cu o altă medicaţie vasodilatatorie*

*9. Contraindicaţii*

*a. Insuficienţa hepatică severă (Child Pugh C)*

*b. Hipersensibilitate la treprostinil sau excipienţi*

*c. Boala pulmonară veno-ocluzivă*

*d. Ulcer gastrointestinal activ, hemoragie intracraniană, leziuni gastrointestinale sau alte sângerări gastrointestinale.*

*e. Valvulopatie congenitală sau dobândită, cu disfuncţie miocardică semnificativă clinic, necorelată cu hipertensiunea arterială pulmonară.*

*f. Boală coronariană severă sau angină pectorală instabilă, infarct miocardic survenit în ultimele şase luni.*

*g. Aritmii severe.*

*h. Evenimente vasculare cerebrale (de exemplu, accident ischemic tranzitoriu, accident vascular cerebral) survenite în ultimele trei luni.*

*i. Administrarea concomitentă cu alţi prostanoizi*

***VI. Prescriptori***

*Prescrierea medicaţiei, precum şi monitorizarea se efectuează de către medicii din unităţile sanitare care derulează Programul naţional de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară. Protocolul de monitorizare urmăreşte recomandările ghidurilor internaţionale şi va include evaluarea cel puţin de 2 ori pe an prin: ECG, radiografie, ecocardiografie, test de mers 6 min şi BNP sau NTproBNP.*

**#M10**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 328 cod (B06AC04): DCI CONESTAT ALFA***

***I. Indicaţii terapeutice***

*Conestat alfa este indicat pentru tratamentul episoadelor acute de angioedem la pacienţii adulţi, adolescenţi şi copii (cu vârsta de 2 ani sau mai mari) cu angioedem ereditar (AEE) cauzat de deficitul de C1-inhibitor esterază.*

*Conestat alfa este analogul recombinant al inhibitorului uman al C1-esterazei (rhC1-INH) produs prin tehnologia ADN-ului recombinant în laptele iepurilor transgenici.*

*Activitatea unei unităţi de conestat alfa este definită drept echivalentul activităţii de inhibare a C1-esterazei prezente în 1 ml de plasmă umană.*

***II. Definiţie***

*AEE este o boală genetică, rară, debilitantă şi cu potenţial letal. Este cauzat, în marea majoritate a cazurilor de deficienţa de C1-inhibitor esterază (AEE tipul 1 şi 2), o serin protează cu rol în inhibarea sistemului complement şi de contact. În tipul 3 de AEE valorile de C1-inhibitor esterază (C1-INH) sunt normale. În această formă simptomele, identice cu cele din tipul 1 şi 2, sunt cauzate de mutaţiile genetice de la nivelul genei factorului de coagulare FXII, a angiopoietinei1, a plasminogenului sau a kininogenului1. În unele cazuri etiologia rămâne necunoscută.*

*Clinic, AEE se manifestă prin episoade recurente de edem subcutanat dureros localizat, atacuri dureroase abdominale recurente şi obstrucţie a căilor respiratorii superioare. Atacurile recurente dureroase abdominale mimează abdomenul acut chirurgical.*

*Edemul facial se complică în 30% din cazuri cu edem al căilor respiratorii superioare şi risc de asfixiere prin edem laringian. Mortalitatea pacienţilor netrataţi cu AEE este de aproximativ 30%.*

*Atacurile de AEE apar imprevizibil şi au localizare aleatoare. Numărul atacurilor poate varia de la un atac pe an la 2 - 4 atacuri pe lună. Netratate, atacurile durează 2 - 8 zile. Între atacuri pacientul este asimptomatic.*

***III. Diagnostic***

*Diagnosticul de AEE se suspicionează pe baza anamnezei familiale, a simptomelor caracteristice bolii şi este confirmat prin modificările specifice de laborator.*

*Anamneza familială: este pozitivă în 75% din cazuri. În 25% din cazuri apar mutaţii de novo (spontane).*

*Simptomele caracteristice bolii sunt: a) episoade recurente de angioedem fără urticarie şi/sau b) dureri abdominale colicative asociate cu greţuri, vărsături şi/sau diaree şi/sau c) edem de căi respiratorii superioare.*

*Scăderea nivelului seric de C4 şi C1-INH dozare proteică şi/sau activitate confirmă diagnosticul de AEE tip 1 şi 2. În forma cu valori normale de C1-INH (tipul 3) diagnosticul este stabilit prin testare genetică.*

***IV. Criterii de includere în tratament***

*În tratamentul cu conestat alfa pot fi incluşi pacienţii adulţi, adolescenţi şi copii (cu vârsta de 2 ani şi peste), cu diagnosticul confirmat de AEE de către Centrul de Expertiză de AEE şi înregistraţi la Centrul de Expertiză de AEE. Iniţierea tratamentului se va face pe baza scrisorii medicale eliberate de acesta, care va fi reînnoită anual.*

*Conestat alfa este derivat din laptele iepurilor transgenici şi conţine urme de proteine de iepure. Înainte de iniţierea tratamentului cu conestat alfa, pacienţii trebuie să fie chestionaţi referitor la expunerea anterioară la iepuri şi la semnele şi simptomele care ar putea să sugereze existenţa unei reacţii alergice.*

***V. Criterii de excludere din tratament***

*Nu beneficiază de tratament cu conestat alfa pacienţii cu hipersensibilitate la substanţa activă sau excipienţii produsului şi pacienţii cu alergie la proteinele de iepure.*

*Nu se recomandă utilizarea de conestat alfa în timpul sarcinii sau alăptării, cu excepţia cazului în care medicul curant consideră că beneficiile sunt mai mari decât posibilele riscuri.*

*În rarele cazuri în care răspunsul la rhC1-INH nu este satisfăcător şi necesită repetarea exagerată a dozelor, este necesară revizuirea indicaţiei.*

***Mod de administrare***

*Conestat alfa se prezintă sub formă de pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă, pentru utilizare intravenoasă. După reconstituire, medicamentul trebuie utilizat imediat.*

*Un flacon conţine 2100 unităţi de conestat alfa, echivalent după reconstituire cu 2100 unităţi per 14 ml sau cu o concentraţie de 150 unităţi/ml.*

*Conestat alfa se administrează prin injecţie intravenoasă lentă, în decurs de aproximativ 5 minute.*

*Administrarea trebuie iniţiată sub îndrumarea şi supravegherea unui medic cu experienţă în diagnosticarea şi tratamentul angioedemului ereditar.*

*Decizia de utilizare a tratamentului la domiciliu şi/sau de auto-administrare pentru un anumit pacient trebuie luată de către medicul expert în tratamentul AEE, care trebuie să se asigure că este oferit instructajul adecvat, şi să verifice la intervale regulate, modul de administrare al tratamentului.*

*Se recomandă notarea numărului lotului medicamentului utilizat în jurnalul pacientului.*

*Conestat alfa se va păstra la temperaturi de sub 25°C.*

***VI. Doze:***

*Dozele la adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 2 ani sau mai mari:*

***A.*** *greutate corporală < 84 kg: 50 U/kgc, administrat lent, intravenos.*

*Volumul care trebuie administrat se va calcula pe baza formulei de mai jos:*

*greutate corporală (kg)*

*Volum de ori 50 (U/kg) greutate corporală (kg)*

*administrat (ml) = ----------------------- = -----------------------*

*150 (U/ml) 3*

***B.*** *greutate corporală >/= 84 kg - o injecţie intravenoasă a 4200 U (2 flacoane).*

*- În majoritatea cazurilor, o singură doză de Conestat alfa este suficientă pentru tratamentul unui episod acut de angioedem. În cazul unui răspuns clinic insuficient, se poate administra la discreţia medicului o doză suplimentară (50 U/kgc, până la 4200 U).*

*Nu trebuie să se administreze mai mult de două doze în decurs de 24 de ore.*

***Observaţie!***

*Pe tot parcursul tratamentului de prevenire al atacurilor precum şi în cazul administrării tratamentului pre-procedural, pacientul trebuie să aibă la dispoziţie medicaţie de urgenţă/de tratament al atacurilor (Icatibant, C1-inh derivat din plasmă sau recombinant) şi acesta va fi administrat la nevoie. În caz de indisponibilitate al acestora se va administra plasma proaspăt congelată.*

*În caz de edem de căi respiratorii superioare (laringian) pacientul necesită supraveghere medicală atentă într-un serviciu de urgenţă timp de 24 de ore datorită impredictibilităţii evoluţiei severităţii obstrucţiei. În cazul edemului progresiv al căilor aeriene superioare care nu răspunde la tratamentul specific utilizat, se va lua în considerare intubarea traheală sau traheotomia.*

***VII. Prescrierea şi monitorizarea tratamentului***

*Conestat alfa poate fi prescris de medicul în specialităţile alergologie, pediatrie, dermatologie, medicină internă sau medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE.*

*Pentru tratamentul cu conesat alfa pe prima reţetă se va prescrie doza necesară tratamentului a două atacuri. Prescripţiile ulterioare se vor efectua individualizat, prin dovedirea utilizării medicaţiei în jurnalul pacientului şi numai după verificarea de către medicul prescriptor a notării de către pacient în jurnal, a datei şi orei administrării, localizării atacului şi numărul lotului medicaţiei utilizate.*

*O dată pe an tratamentul fiecărui pacient va fi reevaluat şi reavizat de către Centrul de Expertiză de AEE.*

**#M10**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 329 cod (C07AA05): DCI PROPRANOLOLUM (soluţie orală)***

***Tumori vasculare - generalităţi***

*Tumorile vasculare alături de malformaţiile vasculare fac parte dintr-un grup denumit anomalii vasculare. Tumorile vasculare cuprind hemangiomul congenital (H.C.), hemangiomul infantil (H.I.), hemangioendotelioame etc. Dintre malformaţiile vasculare amintim sindromul Sturge-Weber sau sindromul Klippel-Trenaunay. În cadrul tumorilor vasculare cea mai frecventă confuzie se face între hemangiomul infantil şi hemangiomul congenital.*

*Hemangiomul congenital este prezent de la naştere, este GLUT1 (-) şi are la bază un proces de vasculogeneză. Hemangioamele congenitale pot fi clasificate în rapid involutive (RICH), noninvolutive (NICH) sau overlap RICH/NICH.*

*Hemangiomul infantil apare după naştere, în general în primele luni de viaţă, este GLUT1 (+) şi are la bază un proces de angiogeneză. Reprezintă cea mai frecventă tumoră a copilăriei. Statisticile arată o prevalenţă de 2 - 5% a acestei afecţiuni pentru populaţia de 0 - 2 ani. Dintre aceştia se presupune că un procent de 10% ar putea dezvolta complicaţii.*

***Hemangiom infantil (H.I) - clasificare***

*Până în prezent nu s-a reuşit un consens privind o formulă oficială pentru clasificarea hemangiomului infantil. Acesta se apreciază în funcţie de localizare (cap, gât, trunchi, membre etc.), de distribuţia leziunilor (localizate sau segmentare) şi mai ales de tipul de leziune (superficial, profund sau combinat). Un alt aspect luat în considerare este numărul de leziuni. Se estimează că la un număr mai mare de 5 leziuni cutanate ar putea creşte riscul de a prezenta şi afectare viscerală, în acest caz (dar nu numai) fiind recomandate investigaţii suplimentare. În funcţie de toţi aceşti parametri se evaluează severitatea şi mai ales prognosticul bolii şi pe cale de consecinţă atitudinea terapeutică. Se recomandă administrarea terapiei cu Hemangiol (propranolol) în situaţiile care ameninţă viaţa, când există un risc funcţional, de creştere sau de desfigurare permanentă şi în cazul hemangioamelor infantile dureroase, ulcerate care sângerează sau prezintă risc crescut de sângerare. Acesta poate fi utilizat ca monoterapie sau acolo unde este posibil în asociere cu terapia laser.*

***Diagnosticul pacienţilor cu H.I.***

*Diagnosticul de hemangiom infantil se pune pe baza anamnezei (momentul apariţiei leziunilor este foarte important) şi al examenului clinic. Se poate completa, la indicaţia medicului curant, cu o ecografie cutanată sau/şi de părţi moi şi un examen doppler.*

*Pentru iniţierea tratamentului cu Hemangiol (propranolol) este obligatorie efectuarea unui screening pentru depistarea şi evaluarea riscurilor asociate acestei terapii (anamneză completă cu istoric medical, examen clinic complet care să verifice eventualele afecţiuni asociate şi consult de interdisciplinar de specialitate acolo unde este cazul), părinţii trebuie corect şi complet informaţi iar medicul trebuie să ia decizia optimă în situaţia dată. Paraclinic se recomandă măsurarea T.A., a frecvenţei cardiace, glicemia, hemoleucograma şi electroliţi (K). În funcţie de particularităţile medicale ale pacientului, medicul curant va solicita şi alte evaluări paraclinice şi interdisciplinare. În cazul afecţiunilor cronice care reprezintă contraindicaţii relative este obligatoriu consultul de specialitate:*

*• glicemia - propranololul poate determina sau agrava hipoglicemia mai ales în timpul unui repaus alimentar*

*• afecţiuni respiratorii - poate determina sau agrava un bronhospasm*

*• afecţiuni cardiovasculare - poate determina bradicardie sau hipotensiune. La prima administrare şi la creşterea dozei (dar nu numai) se monitorizează tensiunea arterială şi frecvenţa cardiacă la intervale de cel puţin o oră, minim două ore*

*• intervenţii chirurgicale care necesită anestezie generală - tratamentul trebuie întrerupt cu minim 48 de ore înaintea intervenţiei*

*Pentru monitorizarea se recomandă ca cel puţin la modificarea dozei pacientul să fie sub supravegherea medicului. Înainte de modificarea dozei medicul trebuie să facă o evaluare pe baza istoricului medical şi un examen clinic complet cu auscultaţia cardiacă şi pulmonară, măsurarea tensiunii arteriale, a frecvenţei cardiace (cel puţin la o oră, minim două ore), a glicemiei şi a oricărei alte măsuri considerată necesară. Uneori pot apărea şi alte reacţii adverse cum ar fi somnolenţa, agitaţia, răcirea extremităţilor, infecţii, tulburări digestive sau modificări cutanate. O atenţie suplimentară trebuie acordată dacă sugarul sau mama (în cazul în care alăptează) primesc concomitent şi o altă terapie.*

***Tratamentul Hemangiomului infantil***

***Hemangiolul (Propranolol)*** *(face obiectul unui contract cost volum) reprezintă opţiunea terapeutică medicamentoasă de elecţie pentru hemangiomul infantil. Este indicat în formele proliferative care necesită terapie sistemică. Se recomandă administrarea terapiei cu Hemangiol (propranolol) în situaţiile care ameninţă viaţa, când există un risc funcţional, de creştere sau de desfigurare permanentă şi în cazul hemangioamelor infantile dureroase, ulcerate care sângerează sau prezintă risc crescut de sângerare şi/sau nu răspund la măsurile simple de îngrijire a leziunilor. Tratamentul se iniţiază la sugari cu vârsta cuprinsă între 5 săptămâni - 5 luni (vârstă corectată).*

*Administrarea se face în felul următor:*

*1. 1 mg/kg/zi timp de o săptămână în două doze separate de 0,5 mg/kg*

*2. apoi 2 mg/kg/zi timp de o săptămână în două doze de 1 mg/kg*

*3. şi apoi 3 mg/kg/zi ca doză de întreţinere în două doze de 1,5 mg/kg*

*Cele două doze zilnice trebuie administrate dimineaţa respectiv seara cu un interval de timp minim de 9 ore între administrări. Administrarea se face în timpul mesei sau imediat după masă pentru a scădea riscul de hipoglicemie acolo unde ar exista. Administrarea se face pe cale orală, direct în cavitatea bucală a copilului, utilizând seringa gradată din flacon.*

*Cel puţin creşterea dozei trebuie făcută sub supraveghere medicală, de către medicul care a iniţiat tratamentul. Fiecare creştere a dozei trebuie gestionată şi monitorizată în aceleaşi condiţii ca la doza iniţială. Chiar şi când pacientul se află pe doza de întreţinere se recomandă monitorizarea clinică şi/sau paraclinică lunară a copilului.*

*Tratamentul trebuie administrat timp de 6 luni. Întreruperea tratamentului nu necesită o scădere progresivă a dozei. În situaţia apariţiei unei recidive după întreruperea tratamentului, medicul poate decide dacă este cazul reînceperii acestuia.*

***Criterii de includere în tratamentul cu Hemangiol (propranolol) a pacienţilor H.I.***

*• Sugari cu vârsta între 5 săptămâni şi 5 luni (vârstă corectată) la iniţierea tratamentului. În caz de recidivă după întreruperea tratamentului medicul poate decide dacă este cazul reînceperii acestuia.*

*• Hemangiom infantil cu risc vital sau funcţional*

*• Hemangiom infantil cu risc de creştere, de cicatrizare sau de desfigurare permanentă*

*• Hemangiom infantil dureros, ulcerat, care sângerează sau prezintă risc crescut de sângerare şi/sau nu răspunde la măsurile simple de îngrijire a leziunilor*

***Criterii de excludere în tratamentul cu Hemangiol (propranolol) a pacienţilor H.I.***

*• Sugari cu vârsta sub 5 săptămâni*

*• Sugari prematuri care nu au atins 5 săptămâni vârstă corectată*

*• Sugari cu insuficienţă hepatică sau renală*

*• Sugari care primesc tratament cu medicamente contraindicate pentru administrarea concomitentă cu propranolol*

*• Sugari alăptaţi, în cazul în care mama urmează tratamente cu medicamente contraindicate pentru administrarea concomitentă cu propranolol*

*• Hipersensibilitate la propranolol sau la excipienţii produsului*

*• Astm bronşic sau bronhospasm în antecedente*

*• Boală de nod sinusal (inclusiv bloc sinoatrial)*

*• Blocuri atrioventriculare de grad II sau III*

*• Bradicardie sub următoarele limite:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Vârsta | 0 - 3 luni| 3 - 6 luni| 6 - 12 luni|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Frecvenţa cardiacă | 100 | 90 | 80 |*

*| (bătăi/min) | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*• Tensiune arterială scăzută sub următoarele limite:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Vârsta | 0 - 3 luni| 3 - 6 luni| 6 - 12 luni|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Tensiunea arterială| 65/45 | 70/50 | 80/55 |*

*| (mmHg) | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*• Şoc cardiogen*

*• Angina Prinzmetal*

*• Insuficienţă cardiacă necontrolată prin tratament*

*• Tulburări severe ale circulaţiei arteriale periferice (fenomenul Raynaud)*

*• Predispoziţie la hipoglicemie*

*• Feocromocitom*

***Consimţământul pentru tratament***

*Părinţii (tutorii legali) trebuie să fie informaţi în detaliu despre riscurile şi beneficiile terapiei. Informaţii scrise vor fi furnizate iar aceştia trebuie să aibă la dispoziţie timpul necesar pentru a lua o decizie. Declaraţia de consimţământ va fi semnată, conform legislaţiei în vigoare, de către părinţi sau tutori legali (a se vedea anexa 2).*

***PRESCRIPTORI: tratamentul se iniţiază de medici din specialitatea dermatologie-venerologie, pediatrie, cardiologie pediatrică, chirurgie pediatrică, chirurgie cardiovasculară, hematologie. Se poate continua de către medicul de familie în dozele şi pe durata menţionată în scrisoarea medicală, după stabilirea dozei de întreţinere.***

**#M10**

ANEXA 1

***Fişa de evaluare şi monitorizare a pacientului***

*DATE GENERALE*

***Pacient:***

*Nume ...................................................*

*Prenume ................................................*

*Data naşterii (zi/lună/an): \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_*

*CNP: |\_ |\_ |\_ |\_ |\_ |\_ |\_ |\_ |\_ |\_ |\_ |\_ |\_*

*Adresă corespondenţă/telefon: .....................................*

*...................................................................*

*Părinţii (Tutorii legali) au semnat declaraţia de consimţământ*

*\_ \_*

*DA |\_| NU |\_|*

*\_ \_*

*Anexaţi un exemplar DA |\_| NU |\_|*

***Medic curant:***

*Nume ............................. Prenume ........................*

*Unitatea sanitară .................................................*

*Adresa de corespondenţă ...........................................*

*Telefon: ............... Fax ............... E-mail ...............*

*Semnătura: Parafa:*

***I. CO-MORBIDITĂŢI:***

*Pacientul a prezentat următoarele afecţiuni (bifaţi varianta corespunzătoare la* ***fiecare rubrică****, iar dacă răspunsul este* ***DA****, furnizaţi detalii).*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Afecţiune*** *|* ***DA/NU****|* ***Data*** *|* ***Tratament****|*

*| | |* ***diagnostic****|* ***actual*** *|*

*| | |* ***(lună/an)*** *| |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Insuficienţă hepatică | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Insuficienţă renală | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Astm bronşic sau bronhospasm în | | | |*

*| antecedente | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Boală de nod sinusal (inclusiv bloc | | | |*

*| sinoatrial) | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Blocuri atrioventriculare de grad II | | | |*

*| sau III | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Bradicardie | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Tensiune arterială scăzută | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Şoc cardiogen | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Angina Prinzmetal | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Insuficienţă cardiacă | | | |*

*| Tulburări severe ale circulaţiei | | | |*

*| arteriale periferice | | | |*

*| (fenomenul Raynaud) | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Hipoglicemie sau predispoziţie la | | | |*

*| hipoglicemie | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Feocromocitom | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Intervenţii chirurgicale | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Afecţiuni cutanate | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Alte boli semnificative | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***II. EVALUARE CLINICĂ:***

*Data: \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_*

*Greutate (kg): \_ \_ \_ Talie (cm): \_ \_ \_*

***III. DOZA RECOMANDATĂ:***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| |* ***Vizita 1*** *|* ***Vizita 2*** *|* ***Vizita 3*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| data - z, l, a | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| mg/kg | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| mg/zi | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***IV. EVALUARE PARACLINICĂ:***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Analiza*** *|* ***Data****|* ***Rezultat****|* ***Valori*** *|*

*| | | |* ***normale****|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Hemoleucograma | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| VSH | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Glicemie\*1) | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| TGO | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| TGP | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Uree | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Creatinină | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Potasiu | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Sodiu | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Tensiunea arterială\*1) | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Frecvenţa cardiacă\*1) | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Alte date de laborator | | | |*

*| semnificative | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*1) Evaluări obligatorii la fiecare vizită.*

**#M10**

ANEXA 2

***Declaraţie de consimţământ pentru pacientul pediatric***

***CONSIMŢĂMÂNT PACIENT***

***Copilul*** *...............................................,*

*\_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_*

***CNP*** *copil: |\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_|*

***Subsemnaţii*** *...........................................,*

*\_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_*

*CNP: |\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_|*

*\_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_*

*CNP: |\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_|*

*(se completează CNP-urile părinţilor sau aparţinătorilor)*

*Domiciliaţi în str. ......................, nr. ..., bl. ..., sc. ..., et. ....., ap. ..., sector ...., localitatea ....................., judeţul ......................, telefon ..................., în calitate de reprezentant legal al copilului ...................................., diagnosticat cu .................................. sunt de acord să urmeze tratamentul cu ......................................*

*Am fost informaţi asupra importanţei, efectelor şi consecinţelor administrării acestei terapii.*

*Ne declarăm de acord cu instituirea acestui tratament precum şi a tuturor examenelor clinice şi de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.*

*Ne declarăm de acord să urmăm instrucţiunile medicului curant, să răspundem la întrebări şi să semnalăm în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.*

***Medicul specialist care a recomandat tratamentul:***

*...................................................................*

*Unitatea sanitară unde se desfăşoară monitorizarea tratamentului*

*...................................................................*

*Data Semnătura părinţilor sau aparţinătorilor legali*

*...............................................*

*...............................................*

*Semnătura şi parafa medicului*

**#M10**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 330 cod (L01ED04): DCI BRIGATINIBUM***

***I. Indicaţia terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)***

*1. în monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu cancer pulmonar non-microcelular (CPNMC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK), care nu au fost trataţi anterior cu un inhibitor de ALK*

*2. monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu CPNMC avansat, pozitiv pentru ALK, trataţi anterior cu crizotinib*

***II. Criterii de includere în tratament***

*- Diagnostic de CPNMC confirmat histopatologic, în stadii avansate de boală*

*- Statusul CPNMC pozitiv pentru ALK trebuie să fie cunoscut înainte de iniţierea tratamentului cu BRIGATINIB; este necesară efectuarea unei analize ALK valide pentru selectarea pacienţilor cu CPNMC pozitiv pentru ALK*

*- Fără tratament sistemic anterior specific pentru statusul ALK pozitiv pentru indicaţia 1*

*Tratament anterior cu crizotinib pentru indicaţia 2*

*- Funcţiile - medulară (hematogenă), hepatică şi renală adecvate în opinia medicului curant*

*- Status de performanţă ECOG trebuie să fie 0 sau 1*

*Nota. Pentru indicaţia 1 sunt eligibili şi pacienţii cu CPNMC cu metastaze la nivelul sistemului nervos central (SNC), tratate anterior sau netratate, inclusiv cu metastaze leptomeningeale, cu condiţia ca aceştia să fie stabili neurologic.*

*Pentru indicaţia 2 sunt eligibili şi pacienţii cu CPNMC cu metastaze la nivelul sistemului nervos central (SNC), cu condiţia ca aceştia să fie stabili neurologic şi să nu necesite creşterea dozei de corticosteroizi.*

***III. Criterii de excludere***

*- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*- sarcina*

*- meningită carcinomatoasă progresivă*

***IV. Doze. Mod administrare***

*Forma de prezentare: comprimate de 30 mg, 90 mg şi 180 mg.*

***Doza iniţială recomandată*** *de brigatinib este 90 mg o dată pe zi în primele 7 zile, apoi 180 mg o dată pe zi. Pentru primele 28 de zile se utilizează pachetul de iniţiere (90 mg + 180 mg). Dacă administrarea brigatinib este întreruptă timp de 14 zile sau mai mult, din alte motive decât reacţii adverse, tratamentul trebuie reluat la doza de 90 mg o dată pe zi şi menţinut timp de 7 zile înainte de creşterea dozei până la doza tolerată anterior.*

*Dacă o doză este omisă sau apar vărsăturile după administrarea unei doze, nu trebuie administrată o doză suplimentară, iar doza următoare trebuie luată la momentul programat.*

*Comprimatele trebuie înghiţite întregi, cu apă; poate fi administrat cu sau fără alimente. Grepfrutul sau sucul de grepfrut poate creşte concentraţiile plasmatice de brigatinib şi trebuie evitat.*

***Tratamentul trebuie să continue atât timp cât se observă beneficii clinice.***

***Ajustări ale dozei***

*Poate fi necesară întreruperea administrării şi/sau reducerea dozei, în funcţie de siguranţa şi tolerabilitatea individuală. Nivelurile de reducere a dozelor de brigatinib sunt prezentate în tabelul nr. 1 de mai jos (conform RCP produs).*

***Tabelul nr. 1***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Doză*** *|* ***Niveluri de reducere a dozei*** *|*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |* ***Prima*** *|* ***A doua*** *|* ***A treia*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 90 mg o dată pe| reducere la | oprire | nu este cazul |*

*| zi (primele 7 | 60 mg o dată pe| definitivă | |*

*| zile) | zi | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 180 mg o dată | reducere la | reducere la | reducere la |*

*| pe zi | 120 mg o dată | 90 mg o dată | 60 mg o dată pe|*

*| | pe zi | pe zi | zi |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Administrarea brigatinib trebuie oprită definitiv dacă pacientul nu poate tolera doza de 60 mg o dată pe zi.*

*Recomandările de modificare a dozei de brigatinib în funcţie de apariţia reacţiilor adverse sunt prezentate în detaliu în RCP-ul produsului.*

***Grupe speciale de pacienţi***

*Vârstnici*

*Datele limitate privind siguranţa şi eficacitatea brigatinib la pacienţii cu vârsta 65 ani şi peste sugerează că nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici. Nu sunt disponibile date privind pacienţii cu vârsta peste 85 ani.*

*Insuficienţă hepatică*

*Nu este necesară ajustarea dozei de brigatinib la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară (clasa A Child-Pugh) sau cu insuficienţă hepatică moderată (clasa B Child-Pugh). La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (clasa C Child-Pugh) se recomandă o doză iniţială redusă de 60 mg o dată pe zi în primele 7 zile, urmată de o doză de 120 mg o dată pe zi.*

*Insuficienţă renală*

*Nu este necesară ajustarea dozei de brigatinib la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată (rata de filtrare glomerulară estimată (RFGe) >/= 30 ml/min). La pacienţii cu insuficienţă renală severă (RFGe < 30 ml/min) se recomandă o doză iniţială redusă de 60 mg o dată pe zi în primele 7 zile, urmată de o doză de 90 mg o dată pe zi. Pacienţii cu insuficienţă renală severă trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru depistarea simptomelor respiratorii noi sau agravate ce pot indica BPI/pneumonită (de exemplu dispnee, tuse etc.), mai ales în prima săptămână de tratament.*

*Copii şi adolescenţi*

*Siguranţa şi eficacitatea brigatinib la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.*

***V. Monitorizarea tratamentului:***

***Înainte de iniţierea tratamentului:***

*- Este necesar* ***un examen imagistic de înaltă performanţă*** *(CT sau PET-CT), efectuat cu maxim 4 - 5 săptămâni anterior începerii tratamentului, atât pentru confirmarea stadiului avansat de boală cât şi ca investigaţie de referinţă pentru monitorizarea răspunsului la tratament.*

*-* ***Analize - hematologie şi biochimie****, precum şi eventuale* ***alte investigaţii funcţionale sau invazive****, care sunt necesare pentru evaluarea statusului clinic şi biologic al pacientului, precum şi pentru evidenţierea anumitor comorbidităţi care pot creşte riscul pentru anumite efecte secundare (planul de investigaţii pentru aceste obiective va fi stabilit de către medicul curant, prescriptor).*

***Periodic:***

*- Pentru monitorizarea răspunsului la tratament* ***se va repeta examenul imagistic de înaltă performanţă*** *(computer tomograf - de rutină şi, mai rar, examen PET-CT),* ***la fiecare 2 - 6 luni.***

*- Hematologia şi biochimia de rutină (în opinia medicului curant)* ***se vor repeta lunar*** *(cel puţin)*

*- Pot fi necesare investigaţii suplimentare pentru evaluarea riscului de a dezvolta anumite efecte secundare (examen oftalmologic, monitorizarea frecventă a tensiunii arteriale, etc.)*

***VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Brigatinibum***

*a)* ***Progresia bolii*** *- dovedită imagistic, poate fi criteriu pentru întreruperea tratamentului, dacă pacientul nu prezintă beneficiu clinic.* ***Tratamentul poate fi continuat****, în prezenţa progresiei radiologice, dacă în opinia medicului curant* ***există beneficii clinice*** *(menţinerea calităţii vieţii pacientului)*

*b) Efecte secundare (toxice) nerecuperate (temporar/definitiv),* ***la latitudinea medicului curant***

*c) Decizia medicului, explicată, înţeleasă şi acceptată de către pacient;*

*d) Dorinţa pacientului de a întrerupe tratamentul.*

***VII. Prescriptori:***

*Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.*

*Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale şi de către medicii de familie desemnaţi.*

**#M10**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 331 cod (L01EJ02): DCI FEDRATINIBUM***

***I. Indicaţia terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)***

*Tratamentul splenomegaliei sau al simptomelor asociate bolii la pacienţii adulţi cu mielofibroză primară, mielofibroză post-policitemie vera sau mielofibroză post-trombocitemie esenţială care nu au fost expuşi anterior la inhibitori ai familiei Janus kinazelor (JAK) sau care au fost trataţi cu ruxolitinib*

***II. Criterii de includere în tratament***

*Pacienţi adulţi cu mielofibroză primară, mielofibroză post-policitemie vera sau mielofibroză post-trombocitemie esenţială care nu au fost expuşi anterior la inhibitori ai familiei Janus kinazelor (JAK) sau care au fost trataţi cu ruxolitinib*

***III. Criterii de excludere***

*Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*Sarcina*

***IV. Tratament***

*Tratamentul cu Fedratinib trebuie început şi monitorizat de către un medic cu experienţă în utilizarea medicamentelor antineoplazice.*

***Doze***

***Doza recomandată*** *este de 400 mg o dată pe zi, administrare orală.*

***Modificări ale dozei*** *trebuie luate în considerare în cazul utilizării concomitente cu inhibitori puternici ai CYP3A4, toxicităţilor hematologice şi non-hematologice şi deficitului de tiamină.*

*Dacă utilizarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP3A4 nu poate fi evitată, doza de Fedratinib trebuie redusă la 200 mg. Ulterior, în primele două săptămâni după oprirea administrării inhibitorului CYP3A4, trebuie crescută doza Fedratinib la 300 mg o dată pe zi şi apoi la 400 mg o dată pe zi, după cum este tolerată.*

*Pentru toxicităţi hematologice şi non-hematologice, de gradul 3 şi peste se întrerupe administrarea dozelor de Fedratinib până la remiterea la </= gradul 2, respectiv la </= gradul 1, sau la nivelul iniţial şi se reia apoi doza cu 100 mg o dată pe zi sub ultima doză administrată.*

*Administrarea dozei în funcţie de concentraţiile de tiamină:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Gestionarea concentraţiilor de | Reducerea dozei |*

*| tiamină şi tratamentul | |*

*| encefalopatiei Wernicke (EW) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| În cazul concentraţiilor de | Se întrerupe tratamentul cu |*

*| tiamină < intervalul normal (74 | Fedratinib. Se administrează doze|*

*| până la 222 nmol/l), dar >/= | de 100 mg o dată pe zi, pe cale |*

*| 30 nmol/l fără semne sau simptome| orală, până când concentraţiile |*

*| de EW | de tiamină sunt restabilite la |*

*| | intervalul normal\*). Se poate lua|*

*| | în considerare reluarea |*

*| | tratamentului cu Fedratinib |*

*| | atunci când concentraţiile de |*

*| | tiamină se încadrează în |*

*| | intervalul normal\*). |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| În cazul concentraţiilor de | Se întrerupe tratamentul cu |*

*| tiamină < 30 nmol/l fără semne | Fedratinib. Se începe tratamentul|*

*| sau simptome de EW | cu tiamină parenterală la doze |*

*| | terapeutice până când |*

*| | concentraţiile de tiamină sunt |*

*| | restabilite la intervalul |*

*| | normal\*). Se poate lua în |*

*| | considerare reluarea |*

*| | tratamentului cu Fedratinib |*

*| | atunci când concentraţiile de |*

*| | tiamină se încadrează în |*

*| | intervalul normal\*). |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| În cazul semnelor sau simptomelor| Se opreşte tratamentul cu |*

*| de EW, indiferent de | Fedratinib şi se administrează |*

*| concentraţiile de tiamină | imediat tiamină parenterală la |*

*| | doze terapeutice. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*) intervalul normal poate diferi în funcţie de metodele utilizate de laborator*

***Doze omise***

*Dacă o doză este omisă, următoarea doză programată trebuie luată în ziua următoare. Nu trebuie luate capsule suplimentare pentru a compensa doza uitată.*

***Mod de administrare***

*Se recomandă utilizarea profilactică a antiemeticelor conform practicii locale, în primele 8 săptămâni de tratament, şi continuată ulterior după cum este indicat clinic.*

*Administrarea Fedratinib împreună cu o masă bogată în grăsimi poate reduce incidenţa evenimentelor de greaţă şi vărsături.*

*Tratamentul poate fi continuat atât timp cât pacienţii obţin beneficii clinice.*

***V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

***Pacienţii care urmează tratament cu ruxolitinib****, înainte de începerea tratamentului cu Fedratinib, trebuie să reducă treptat şi să oprească ruxolitinib în conformitate cu informaţiile de prescriere a ruxolitinibului.*

*Începerea tratamentului cu Fedratinib nu este recomandată la* ***pacienţii cu un număr iniţial de trombocite sub 50 x 109/l.***

*Tratamentul cu Fedratinib nu trebuie iniţiat la pacienţii cu* ***deficit de tiamină****, până când concentraţiile de tiamină nu sunt corectate.*

*Pentru* ***pacienţii cu insuficienţă renală*** *severă (clearance al creatininei [ClCr] 15 ml/min până la 29 ml/min, calculat prin metoda Cockcroft-Gault [C-G]), doza trebuie redusă la 200 mg. Nu se recomandă modificarea dozei iniţiale pentru pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată (ClCr 30 ml/min până la 89 ml/min, calculat prin metoda C-G). Din cauza creşterii potenţiale a expunerii, pacienţii cu insuficienţă renală moderată preexistentă pot necesita monitorizarea siguranţei cel puţin o dată pe săptămână şi, dacă este necesar, modificarea dozei pe baza reacţiilor adverse.*

*Farmacocinetica Fedratinib nu a fost evaluată la* ***pacienţii cu insuficienţă hepatică*** *severă. Utilizarea Fedratinib la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Child-Pugh clasa C sau bilirubină totală > 3 ori limita superioară a normalului (LSN) şi orice creştere aspartat aminotransferazei (AST) trebuie evitată. Nu este necesară nicio modificare a dozei iniţiale pentru pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată.*

*Nu sunt necesare ajustări suplimentare ale dozei la* ***pacienţii vârstnici*** *(cu vârsta > 65 de ani).*

*În studiile clinice, la doză de 400 mg Fedratinib, cele mai frecvente* ***reacţii adverse*** *hematologice, şi non-hematologice, au fost anemia şi trombocitopenia, respectiv diareea, greaţa şi vărsăturile. Cele mai frecvente reacţii adverse grave au fost anemia (2,5%) şi diareea (1,5%), iar oprirea definitivă a tratamentului din cauza unui eveniment advers, indiferent de cauzalitate, a avut loc la 24% din pacienţii cărora li s-a administrat Fedratinib 400 mg.*

***VI. Monitorizarea tratamentului***

***Testarea*** *iniţială a concentraţiilor de tiamină (vitamina B1), hemoleucogramei complete, profilului hepatic, amilazei/lipazei, azotului ureic sanguin (BUN) şi a creatininei trebuie să se efectueze înainte de începerea tratamentului, periodic în timpul tratamentului şi conform indicaţiilor clinice.*

***VII. Criterii de întrerupere a tratamentului***

*Se opreşte tratamentul cu Fedratinib la latitudinea medicului la recurenţa toxicităţii hematologice de gradul 4. De asemenea, se opreşte tratamentul în cazul reapariţiei unei creşteri de gradul 3 sau peste a ALT sau AST (alanin aminotransferazei), amilază/lipază sau bilirubină şi în cazul semnelor sau simptomelor de EW, indiferent de concentraţiile de tiamină.*

*Tratamentul trebuie oprit la pacienţii care nu pot tolera o doză de 200 mg Fedratinib o dată pe zi.*

***VIII. Prescriptori***

*Tratamentul se iniţiază de care medici din specialitatea hematologie şi se continuă de către medicii din specialitatea hematologie şi oncologie (după caz).*

**#M16**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 332 cod (L01EL02): DCI ACALABRUTINIBUM***

***I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:***

*Leucemie limfocitară cronică (LLC)/Limfom limfocitic cu celulă mică (small lymphocytic lymphoma - SLL):*

*• Acalabrutinib în monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu leucemie limfocitară cronică (LLC)/Limfom limfocitic cu celulă mică (small lymphocytic lymphoma - SLL) netratate anterior care prezintă mutaţii şi pentru cei fără mutaţii şi neeligibili pentru regimul pe bază de Fludarabină.*

*• Acalabrutinib în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu leucemie limfocitară cronică (LLC)/Limfom limfocitic cu celulă mică (small lymphocytic lymphoma - SLL) cărora li s-a administrat cel puţin o terapie anterioară, cu sau fără mutaţii.*

***II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT***

*Pacienţii adulţi (peste 18 ani) cu leucemie limfocitară cronică (LLC)/Limfom limfocitic cu celulă mică (small lymphocytic lymphoma - SLL):*

*- ca tratament de primă linie:*

*• în monoterapie la pacienţii care prezintă mutaţii/deleţii;*

*• în monoterapie la pacienţii fără mutaţii/deleţii şi neeligibili pentru regimul pe bază de fludarabină\*;*

*• în asociere cu obinutuzumab la pacienţii care prezintă mutaţii/deleţii;*

*• în asociere cu obinutuzumab la pacienţii fără mutaţii/deleţii şi neeligibili pentru regimul pe bază de fludarabină\*.*

*------------*

*\* inclusiv pacienţi cu status IGHV nemutat*

*- pacienţi care au primit anterior cel puţin o linie de tratament - în monoterapie, inclusiv la pacienţi care prezintă intoleranţă la inhibitori BTK*

***III. CRITERII DE EXCLUDERE***

*• hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;*

*• sarcină\*1;*

*• alăptarea;*

*• insuficienţă hepatică severă clasa Child Pugh C.*

*------------*

*\*1 Criteriu relativ de excludere, doar după o analiză atentă beneficiu-risc; acalabrutinib nu trebuie utilizat pe durata sarcinii decât dacă starea clinică a femeii impune tratamentul cu acalabrutininb*

***IV. TRATAMENT:***

*Forma de prezentare*

*Capsule, comprimate filmate, concentraţie 100 mg*

***Doze***

*monoterapie - doza de acalabrutinib recomandată este de 100 mg de două ori pe zi, administrate oral.*

*Intervalul de administrare a dozelor este de aproximativ 12 ore.*

*Tratamentul cu acalabrutinib trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile.*

*Pentru tratamentul asociat cu obinutuzumab:*

*- acalabrutinib în asociere cu obinutuzumab: acalabrutinib în doză de 100 mg a fost administrat de două ori pe zi începând din ziua 1 a ciclului 1, până la progresia bolii sau apariţia toxicităţii inacceptabile. Obinutuzumab a fost administrat începând din ziua 1 a ciclului 2 timp de maximum 6 cicluri de tratament. Obinutuzumab 1000 mg a fost administrat în zilele 1 şi 2 (100 mg în ziua 1 şi 900 mg în ziua 2), 8 şi 15 ale ciclului 2, iar ulterior în doză de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor 3 - 7. Fiecare ciclu a avut 28 de zile.*

***Mod de administrare***

*Acalabrutinib este indicat pentru administrare orală.*

*Capsulele trebuie înghiţite întregi cu apă la aproximativ acelaşi moment în fiecare zi, împreună cu sau fără alimente. Capsulele nu trebuie mestecate, dizolvate sau deschise, deoarece acest lucru poate modifica absorbţia medicamentului în organism.*

*Comprimatele trebuie înghiţite întregi, cu apă, la aproximativ acelaşi moment în fiecare zi, împreună cu sau fără alimente. Comprimatele nu trebuie mestecate, sfărâmate, dizolvate sau divizate.*

***Ajustarea dozelor***

*• Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (vârsta >/= 65 ani).*

*• Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată (clearance al creatininei mai mare de 30 ml/min). La pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) se va administra acalabrutinib numai dacă beneficiile tratamentului depăşesc riscurile şi aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru apariţia semnelor de toxicitate.*

*• Nu există recomandări privind ajustarea dozelor la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată (clasa Child-Pugh A, Child-Pugh B).*

*Recomandările privind modificarea dozelor de acalabrutinib în cazul reacţiilor adverse de grad >/= 3 sunt prezentate în tabelul 1.*

***Tabelul 1. Ajustări recomandate ale dozelor în caz de reacţii adverse\****

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Reacţie adversă*** *|* ***Apariţia****|* ***Modificarea dozei*** *|*

*| |* ***reacţiei****| (doza de început = 100 mg la |*

*| |* ***adverse*** *| intervale aproximative de |*

*| | | 12 ore) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Trombocitopenie de gradul| Prima şi| Se va întrerupe administrarea |*

*| 3 cu sângerare, | a doua | acalabrutinib. |*

*| Trombocitopenie de gradul| | Odată ce toxicitatea s-a remis |*

*| 4 | | la gradul 1 sau la valorile |*

*| Sau | | iniţiale, se poate relua |*

*| Neutropenie de gradul 4 | | administrarea acalabrutinib în |*

*| care persistă mai mult de| | doze de 100 mg la intervale de |*

*| 7 zile | | aproximativ 12 ore. |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | A treia | Se va întrerupe administrarea |*

*| | | acalabrutinib. |*

*| | | Odată ce toxicitatea s-a remis |*

*| | | la gradul 1 sau la valorile |*

*| | | iniţiale, se poate relua |*

*| | | administrarea acalabrutinib în |*

*| | | doze de 100 mg o dată pe zi. |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Toxicităţi | A patra | Se va întrerupe definitiv |*

*| non-hematologice de | | tratamentul cu acalabrutinib. |*

*| gradul 3 sau mai severe | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\* Reacţiile adverse au fost clasificate pe grade de severitate conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimentele adverse ale Institutului Naţional Oncologic (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE), versiunea 4.03.*

*Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient.*

***Particularităţi:***

*Limfocitoza ca efect farmacodinamic:*

*• după iniţierea tratamentului, la unii dintre pacienţii cu LLC trataţi cu inhibitori de Bruton tirozin-kinază, s-a observat o creştere reversibilă a numărului de limfocite (de exemplu o creştere de >/= 50% faţă de valoarea iniţială şi un număr absolut > 5000/mmc), deseori asociată cu reducerea limfadenopatiei;*

*• această limfocitoză observată reprezintă un efect farmacodinamic şi NU trebuie considerată boală progresivă, în absenţa altor constatări clinice.*

***Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare:***

*• Warfarina sau alţi antagonişti ai vitaminei K - nu trebuie administraţi concomitent cu acalabrutinib;*

*• În cazul unei intervenţii chirurgicale, trebuie analizate beneficiile şi riscurile întreruperii tratamentului cu acalabrutinib timp de cel puţin 3 zile înainte şi după intervenţie;*

*• Risc de reactivare a hepatitei VHB+; se recomandă:*

*- testare pentru infecţie VHB înaintea începerii tratamentului;*

*- la pacienţii cu serologie pozitivă VHB decizia începerii tratamentului se ia împreună cu un medic specialist în boli hepatice;*

*- monitorizare atentă a purtătorilor de VHB, împreună cu un medic expert în boală hepatică, pentru depistarea precoce a semnelor şi simptomelor infecţiei active cu VHB, pe toată durata tratamentului şi apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia.*

*• Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia cancerelor cutanate şi sfătuiţi să se protejeze de expunerea la soare;*

*• La pacienţii care dezvoltă fibrilaţie atrială în timpul tratamentului cu acalabrutinib, trebuie luată în considerare o evaluare detaliată a riscului de afecţiuni tromboembolice. La pacienţii cu risc înalt de afecţiuni tromboembolice, trebuie avut în vedere tratamentul strict controlat cu anticoagulante şi trebuie luate în considerare alte opţiuni terapeutice decât acalabrutinib.*

*• Trebuie evitată utilizarea concomitentă a acalabrutinib capsule cu inhibitori ai pompei de protoni.*

*Dacă este necesar tratamentul cu un medicament care scade aciditatea gastrică, se va lua în considerare un medicament antiacid (precum carbonatul de calciu) sau un antagonist al receptorilor histaminergici H2 (de exemplu, ranitidină sau famotidină).*

*În cazul utilizării medicamentelor antiacide, intervalul între administrările medicamentelor trebuie să fie de cel puţin 2 ore. În cazul utilizării de antagonişti ai receptorilor histaminergici H2, acalabrutinib capsule trebuie administrat cu 2 ore înainte (sau la 10 ore după) antagonistul respectiv.*

*• Femeile cu potenţial fertil trebuie sfătuite să nu rămână însărcinate pe durata tratamentului cu acalabrutinib.*

*• Mamele aflate în perioada de alăptare sunt sfătuite să nu alăpteze pe durata tratamentului cu acalabrutinib şi timp de încă 2 zile după administrarea ultimei doze.*

*• Utilizarea concomitentă a sunătorii trebuie evitată deoarece poate scădea în mod impredictibil concentraţiile plasmatice de acalabrutinib.*

***V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ŞI PERIODICITATE)***

*• Se recomandă monitorizarea atentă pentru orice semne sau simptome de toxicitate hematologică (febră şi infecţii, sângerare) sau non-hematologică;*

*• Se recomandă monitorizarea hemogramei, funcţiei hepatice, renale, electroliţilor, EKG; efectuarea iniţial şi apoi monitorizare periodică sau la aprecierea medicului;*

*• Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia febrei, neutropeniei şi infecţiilor şi trebuie instituită terapia antiinfecţioasă adecvată, după caz;*

*• Se recomandă monitorizarea cu atenţie a pacienţilor care prezintă volum tumoral crescut înainte de tratament şi luarea măsurilor corespunzătoare pentru sindromul de liză tumorală;*

*• Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia cancerului cutanat de tip non-melanom.*

***VI. CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT***

*Eficienţa tratamentului cu acalabrutinib în LLC se apreciază pe baza criteriilor ghidului IWCLL (International Workshop on CLL):*

*- criterii hematologice: dispariţia/reducerea limfocitozei din măduvă/sânge periferic, corectarea anemiei şi trombopeniei, şi*

*- clinic: reducerea/dispariţia adenopatiilor periferice şi organomegaliilor, a semnelor generale.*

***VII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI***

*Tratamentul cu acalabrutinib se întrerupe:*

*• când apare progresia bolii sub tratament şi se pierde beneficiul clinic;*

*• când apare toxicitate inacceptabilă sau toxicitatea persistă după două scăderi succesive de doză;*

*• sarcină\*2.*

*------------*

*\*2 După o analiză atentă beneficiu-risc*

***VIII. PRESCRIPTORI***

*• Medici specialişti hematologi (sau, după caz, specialişti de oncologie medicală).*

*• Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog.*

**#M10**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 333 cod (L01FX02): DCI GEMTUZUMAB OZOGAMICIN***

***I. Indicaţie (face obiectul unui contract cost volum):***

*GEMTUZUMAB OZOGAMICIN este indicat:*

*- în asociere cu daunorubicină (DNR) şi citarabină (AraC) pentru tratamentul pacienţilor cu vârsta de 15 ani şi peste, cu leucemie mieloidă acută (LMA), cu CD33 pozitiv, de novo, netratată anterior, cu excepţia leucemiei promielocitare acute (LPA)*

***II. Criterii de includere în tratament:***

*- Pacienţi cu vârsta de 15 ani şi peste, cu leucemie mieloidă acută, CD33 pozitiv.*

***III. Criterii de excludere din tratament:***

*Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi (dextran 40, zahăr, clorura de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, hidrogenofosfat disodic anhidru).*

***IV. Tratament:***

*GEMTUZUMAB OZOGAMICIN trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experienţă în utilizarea medicamentelor antineoplazice şi într-un mediu în care sunt disponibile imediat echipamente complete de resuscitare.*

*Se administrează pe cale intravenoasă. Perfuzia trebuie administrată pe durata a 2 ore. NU trebuie administrat sub formă de injecţie intravenoasă rapidă sau bolus intravenos. Trebuie reconstituit şi diluat înainte de administrare.*

*DOZE:*

*Inducţie:*

*Doza recomandată de GEMTUZUMAB OZOGAMICIN este de 3 mg/m2 per doză (până la un maxim de un flacon de 5 mg), administrată sub formă de perfuzie pe o perioadă de 2 ore, în Zilele 1, 4 şi 7, în asociere cu DNR 60 mg/m2/zi, administrată sub formă de perfuzie pe o perioadă de 30 de minute, în Ziua 1 până în Ziua 3 şi AraC 200 mg/m2/zi, administrată prin perfuzie continuă, în Ziua 1 până în Ziua 7. Dacă este necesară o a doua inducţie, GEMTUZUMAB OZOGAMICIN nu trebuie administrat în timpul celei de-a doua terapii de inducţie. Exclusiv DNR şi AraC trebuie administrate în timpul celui de-al doilea ciclu de inducţie, în următoarele doze recomandate: DNR 35 mg/m2/zi în Zilele 1 şi 2, iar AraC 1 g/m2 la interval de 12 ore, în Ziua 1 până în Ziua 3.*

*Consolidare:*

*Pentru pacienţii care prezintă remisie completă (RC) ca urmare a inducţiei, definită ca mai puţin de 5% blaşti într-o măduvă normocelulară şi un număr absolut de neutrofile (NAN) de mai mult de 1,0 x 109 celule/l, cu un număr de trombocite de 100 x 109/l sau mai mult în sângele periferic, în absenţa transfuziei se recomandă până la 2 cicluri de consolidare cu DNR administrată intravenos (60 mg/m2 pentru 1 zi [primul ciclu] sau 2 zile [al doilea ciclu]) în asociere cu AraC administrată intravenos (1 g/m2 la interval de 12 ore, doza fiind administrată sub formă de perfuzie pe o perioadă de 2 ore, în Ziua 1 până în Ziua 4) şi cu GEMTUZUMAB OZOGAMICIN administrat intravenos (3 mg/m2 per doză, administrare sub formă de perfuzie pe o perioadă de 2 ore, până la o doză maximă de un flacon de 5 mg în Ziua 1).*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Ciclul de | GEMTUZUMAB | daunorubicina | citarabina |*

*| tratament | OZOGAMICIN | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Inducţie | 3 mg/m2 per doză | 60 mg/m2/zi în| 200 mg/m2/zi în|*

*| | (până la un maxim | Ziua 1 până în | Ziua 1 până în |*

*| | de un flacon de 5 | Ziua 3 | Ziua 7 |*

*| | mg) în Zilele 1, 4 | | |*

*| | şi 7 | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| A 2a | - | 35 mg/m2/zi în| 1 g/m2/la |*

*| inducţie | | Ziua 1 până în | interval de 12 |*

*| (dacă este | | Ziua 2 | ore în Ziua 1 |*

*| necesar) | | | până în Ziua 3 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Ciclul de | 3 mg/m2 per doză | 60 mg/m2/zi în| 1 g/m2/la |*

*| consolidare | (până la un maxim | Ziua 1 | interval de 12 |*

*| 1\*a) | de un flacon de 5 | | ore în Ziua 1 |*

*| | mg) în Ziua 1 | | până în Ziua 4 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Ciclul de | 3 mg/m2 per doză | 60 mg/m2/zi în| 1 g/m2/la |*

*| consolidare | (până la un maxim | Ziua 1 până în | interval de 12 |*

*| 2\*a) | de un flacon de 5 | Ziua 2 | ore în Ziua 1 |*

*| | mg) în Ziua 1 | | până în Ziua 4 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*a) pentru pacienţi care prezintă o remisiune completă (RC) după inducţie*

*Modificările dozei de GEMTUZUMAB OZOGAMICIN - conform tabelelor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP)*

***V. Atenţionări:***

*La pacienţii trataţi cu GEMTUZUMAB OZOGAMICIN a fost raportată hepatotoxicitate, inclusiv insuficienţă hepatică care poate pune viaţa în pericol, uneori letală, şi boală hepatică veno-ocluzivă/sindrom obstructiv sinusoidal (BVO/SSO). La pacienţii cu BVO/SSO trebuie întreruptă administrarea GEMTUZUMAB OZOGAMICIN, iar pacienţii trebuie trataţi în conformitate cu practica medicală standard.*

*În cadrul studiilor clinice au fost raportate reacţii legate de perfuzie, inclusiv anafilaxie. Se recomandă premedicaţia cu un corticosteroid, antihistaminic şi acetaminofen (sau paracetamol), cu 1 oră înainte de administrarea GEMTUZUMAB OZOGAMICIN. Perfuzia trebuie întreruptă imediat la pacienţii la care apar reacţii adverse severe, în special dispnee, bronhospasm sau hipotensiune arterială semnificativă clinic. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare în mod serios la pacienţii care dezvoltă semne sau simptome de anafilaxie, inclusiv simptome respiratorii severe sau hipotensiune arterială semnificativă clinic.*

***VI. Prescriptori:***

*Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.*

**#M12**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 334 cod (L01FX09): DCI MOGAMULIZUMAB***

***I. INDICAŢIE TERAPEUTICĂ*** *(face obiectul unui contract cost volum):*

*Mogamulizumab este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu micozis fungoid (MF) sau sindrom Sézary (SS) cărora li s-a administrat anterior cel puţin o terapie sistemică*

***II. DIAGNOSTIC:***

*Diagnosticul şi clasificarea limfoamelor cutanate primare trebuie să se bazeze întotdeauna pe o combinaţie de date clinice, histologice, imunofenotipice şi genetice. În anumite cazuri, punerea în evidenţă a receptorilor celulelor T clonale sau identificarea modificărilor genetice de tip rearanjare a genelor pentru imunoglobuline în leziunea cutanată sau sângele periferic, pot fi valoroase pentru diagnostic. Cu toate acestea, în majoritatea cazurilor, caracteristicile clinice şi histopatologice rămân factorii decisivi cei mai importanţi pentru planificarea tratamentului. Limfoamele cutanate primare trebuie clasificate în funcţie de criteriile din clasificarea revizuită a Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS) din 2017.*

*În toate cazurile trebuie efectuată o stadializare adecvată pentru a exclude prezenţa unei boli extracutanate. Citometria în flux a probei din sângele periferic este de obicei recomandată în toate stadiile MF. Cu toate acestea, este discutabil dacă aceasta este justificată la pacienţii fără suspiciune de SS.*

*Tomografia computerizată (CT) şi/sau tomografia cu emisie de pozitroni cu fluorodeoxiglucoză (FDGPET) sunt opţionale în stadiul incipient al MF.*

*Recomandări pentru evaluarea stadializării la pacienţii cu MF/SS - Limfoame cutanate primare: Ghidul ESMO de practică clinică*

*Examen fizic complet, inclusiv:*

*- Determinarea tipului de leziuni cutanate*

*- Identificarea tuturor adenopatiilor palpabile, în special a ganglionilor cu diametrul cel mai mare de 1,5 cm sau a celor fermi, cu contur neregulat, grupaţi sau ficşi.*

*- Identificarea oricăror organomegalii prezente*

*Biopsie cutanată*

*- Din zona cu induraţia cea mai mare dacă se prelevează o singură biopsie*

*- Examen histopatologic şi imunofenotipare de rutină*

*- Evaluarea rearanjării genetice a clonelor receptorilor celulelor T (TCR) (opţional)*

*Analize de sânge*

*- Hemoleucogramă completă cu analiză celulară diferenţială, teste ale funcţiei hepatice, LDH, teste complete de biochimie*

*- Rearanjările genei TCR şi corelaţia cu orice clonă de la nivel cutanat (opţional)*

*- Identificarea limfocitelor anormale fie prin numărarea celulelor Sézary cu determinarea numărului absolut de celule Sézary şi/sau prin citometrie în flux (inclusiv CD4+/CD7- sau CD4+/CD26-) (opţional)*

*Teste radiologice*

*- CT torace, abdomen şi pelvis; ± FDG-PET (opţional la pacienţii cu MF în stadiu incipient)*

*Biopsia ganglionilor limfatici*

*- Biopsie excizională la pacienţii cu un ganglion limfatic cu diametrul de 1,5 cm şi/sau cu ganglioni fermi, cu contur neregulat, grupaţi sau ficşi*

*- Evaluări histologice, imunochimice şi de rearanjare a genei TCR de rutină*

***III. CRITERII DE INCLUDERE:***

*- Pacienţi adulţi cu micozis fungoid (MF) sau sindrom Sézary (SS) cărora li s-a administrat anterior cel puţin o terapie sistemică*

*- Pacienţii cu MF sau SS în stadiul IB-IVB3 confirmate histologic, recidivate sau refractare*

*- Status de performanţă ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 1 sau 0 şi funcţie hematologică, hepatică şi renală adecvată*

*- Pacienţii trebuie testaţi pentru depistarea infecţiei cu virusul hepatitei B înainte de instituirea tratamentului cu mogamulizumab*

***IV. CRITERII DE EXCLUDERE:***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*- Transformarea celulelor mari (large cell transformation, LCT)*

*- Status de performanţă ECOG > 1*

*- Metastaze la nivelul sistemului nervos central, boli autoimune active, afecţiune intercurentă necontrolată semnificativă clinic şi istoric de transplant alogen*

***V. TRATAMENT:***

*DOZE:*

*Doza recomandată este de 1 mg/kg mogamulizumab, administrată prin perfuzie intravenoasă cu durata de cel puţin 60 de minute. Se administrează săptămânal, în zilele 1, 8, 15 şi 22 ale primului ciclu de 28 de zile, apoi prin perfuzii o dată la două săptămâni în zilele 1 şi 15 ale fiecărui ciclu de 28 de zile ulterior, până la progresia bolii sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.*

*Mogamulizumab trebuie administrat în interval de 2 zile faţă de ziua programată. Dacă o doză este omisă mai mult de 2 zile, următoarea doză trebuie administrată cât mai curând posibil, după care schema de tratament se reia cu administrarea dozelor respectând noile zile programate.*

*Pentru prima perfuzie cu mogamulizumab se recomandă pre-medicaţie cu un antipiretic şi un antihistaminic. Dacă apare o reacţie la perfuzie, administraţi pre-medicaţia şi pentru perfuziile ulterioare cu mogamulizumab*

***MODIFICAREA DOZEI:***

*În cazul unei erupţii cutanate tranzitorii (asociate cu medicamentul) de grad 2 sau 3 (moderată sau severă), tratamentul cu mogamulizumab trebuie întrerupt, iar erupţia cutanată trebuie tratată corespunzător până la ameliorarea la grad 1 sau mai puţin (severitate uşoară), moment în care tratamentul cu mogamulizumab poate fi reluat.*

*Administrarea mogamulizumab trebuie să fie întreruptă definitiv în cazul unei erupţii cutanate care pune viaţa pacientului în pericol (de gradul 4).*

*Perfuzia cu mogamulizumab trebuie întreruptă temporar în cazul reacţiilor uşoare până la moderate (gradele 1 - 3) asociate cu perfuzia, iar simptomele trebuie tratate. Viteza perfuziei trebuie redusă cu cel puţin 50% atunci când se reia perfuzia, după remisia simptomelor. Dacă reacţia apare din nou, trebuie luată în considerare întreruperea perfuziei.*

*Administrarea mogamulizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul unei reacţii asociate cu perfuzia care pune viaţa în pericol (de gradul 4)*

***DURATA TRATAMENTULUI:***

*Tratamentul cu mogamulizumab continuă până la progresia bolii sau apariţia unei toxicităţi inacceptabile*

*- Dacă pacientul prezintă răspuns global complet (RC), acesta poate continua tratamentul până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile sau până la progresia bolii, oricare dintre acestea survine mai întâi.*

*- Evaluările de eficacitate se vor baza pe răspunsul la tratament (răspuns parţial [RP] sau mai bun)*

*- Răspunsul global va fi evaluat pe baza răspunsurilor din fiecare compartiment (cutanat, sangvin, limfatic, visceral)*

***Scorul global compus***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Scorul | Definiţie | Cutanat| Ganglioni |Organe interne | Sânge |*

*| global | | | limfatici | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|*

*| RC | Dispariţia | RC | Toate categoriile prezintă RC/NI |*

*| | completă a | | |*

*| | tuturor | | |*

*| | dovezilor | | |*

*| | clinice de | | |*

*| | prezenţă a | | |*

*| | bolii | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| RP | Regresia | RC | RC/NI nu este prezent în toate |*

*| | bolii | | categoriile şi nicio categorie nu |*

*| | măsurabile | | prezintă BP |*

*| | |\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | RP | Nicio categorie nu prezintă BP, |*

*| | | | iar dacă la momentul iniţial au |*

*| | | | fost implicate oricare dintre |*

*| | | | celelalte categorii, cel puţin una|*

*| | | | prezintă RC sau RP |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| BS | Incapacitatea| RP | Nicio categorie nu prezintă BP, |*

*| | de a obţine | | iar dacă la momentul iniţial au |*

*| | RC, RP; fără | | fost implicate oricare dintre |*

*| | BP | | celelalte categorii, niciuna nu |*

*| | | | prezintă RC sau RP |*

*| | |\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | BS | RC/NI, RP, BS prezente la oricare |*

*| | | | dintre categorii şi nicio |*

*| | | | categorie nu prezintă BP |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| BP | Boală progresivă | Progresia bolii în orice categorie|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Recidivă| Reapariţia bolii la | Recidivă în orice categorie |*

*| | pacienţi cu RC | |*

*| | anterior | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Abrevieri în tabel: BP = progresia bolii; BS = boală stabilă; NI =noni-involved (fără implicare); RC = răspuns complet; RP = răspuns parţial.*

***VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:***

*Pacienţii cărora li se administrează mogamulizumab pot prezenta erupţii cutanate tranzitorii asociate cu medicamentul, dintre care unele pot fi severe şi/sau grave.*

*Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru decelarea simptomelor sau a semnelor care sugerează sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET). Dacă apar aceste semne sau simptome, administrarea mogamulizumab trebuie întreruptă, iar tratamentul nu trebuie reluat decât dacă se exclude diagnosticul de SSJ sau NET, iar reacţia cutanată tranzitorie se remite până la gradul 1 sau mai puţin. Dacă apare SSJ/NET, trebuie să se administreze terapia medicamentoasă adecvată. La pacienţii trataţi cu mogamulizumab au fost observate reacţii acute asociate cu perfuzia. Reacţiile asociate cu perfuzia au fost preponderent de gravitate uşoară până la moderată, cu toate că au existat puţine raportări de reacţii severe (gradul 3). Cele mai multe reacţii asociate cu perfuzia apar în timpul primei perfuzii sau la scurt timp după aceasta (toate în interval de 24 de ore de la administrare), iar incidenţa scade pe parcursul tratamentelor ulterioare. Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie în timpul perfuziei şi după aceasta. Dacă apare o reacţie anafilactică, administrarea mogamulizumab trebuie să fie întreruptă imediat şi definitiv şi trebuie să se administreze terapia medicamentoasă corespunzătoare.*

*Pacienţii cu MF sau SS trataţi cu mogamulizumab sunt expuşi unui risc crescut de infecţii grave şi/sau reactivare virală. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru identificarea semnelor şi simptomelor de infecţie şi trebuie trataţi prompt.*

*A fost raportat un risc mai mare de complicaţii după transplant dacă mogamulizumab este administrat cu puţin timp înainte de TCSH (într-un interval de aproximativ 50 de zile).*

*Sindromul de liză tumorală (SLT) a fost observat la pacienţii cărora li s-a administrat mogamulizumab. Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie, prin teste de laborator şi teste clinice adecvate pentru evaluarea statusului electrolitic, ale hidratării şi ale funcţiei renale, în special în prima lună de tratament, în conformitate cu cele mai bune practici medicale.*

*Pacienţii care au factori de risc asociaţi cu boala cardiacă trebuie monitorizaţi şi trebuie luate măsuri de precauţie corespunzătoare.*

***VII. PRESCRIPTORI:***

*Tratamentul trebuie instituit şi supravegheat de medici în specialitatea hematologie şi oncohematologie cu experienţă în tratamentul afecţiunilor oncologice şi trebuie administrat numai de profesionişti din domeniul sănătăţii, într-un mediu în care este disponibil echipament de resuscitare.*

**#M10**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 335 cod (N02CD02): DCI GALCANEZUMABUM***

***I. Definiţia afecţiunii***

*Migrena este una dintre cele mai disabilitante boli neurologice la nivel mondial. Migrena se manifestă clinic ca atacuri recurente de cefalee cu o localizare hemicranică, asociată cu semne vegetative ce afectează calitatea vieţii pacienţilor.*

*La aproximativ o treime dintre persoanele cu migrenă, cefaleea este uneori sau întotdeauna precedată sau însoţită de tulburări neurologice tranzitorii, denumite aură migrenoasă. Mai mult, o minoritate dintre cei afectaţi dezvoltă migrenă cronică, în care atacurile devin foarte frecvente.*

*Criteriile de diagnostic ale migrenei sunt definite de către ICHD-3 "The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, Cephalalgia 2018, 38 (1); 1 - 211").*

***Migrena episodică (ME)*** *se caracterizează prin dureri de cap care apar în mai puţin de 15 zile pe lună.* ***Migrena cronică (MC****) este definită ca "dureri de cap pe cel puţin 15 zile pe lună timp de cel puţin 3 luni, cu caracteristicile migrenei pe cel puţin 8 zile pe lună".*

***II. Indicaţia (face obiectul unui contract cost volum):***

*Galcanezumab este indicat pentru profilaxia migrenei la adulţii care au cel puţin 4 zile de migrenă pe lună.*

***III. Doze şi mod de administrare***

***Doza recomandată*** *este de 120 mg galcanezumab, administrată injectabil, subcutanat, o dată pe lună, cu o doză de încărcare de 240 mg ca doză iniţială.*

*Galcanezumab trebuie administrat injectabil subcutanat la nivelul abdomenului, coapselor, regiunii dorsale superioare a braţului sau în zona gluteală. După instruire, pacienţii îşi pot administra singuri galcanezumab, dacă un profesionist din domeniul sănătăţii consideră că acest lucru este adecvat.*

***IV. Criterii de includere a pacienţilor în tratament***

*Pacienţi adulţi care au cel puţin 4 zile de migrenă pe lună*

*Conform recomandărilor European Headache Federation Guidelines 2022: la pacienţii cu migrena episodică sau cronică, care au indicaţie de medicaţie de prevenţie se recomandă utilizarea anticorpilor monoclonali (mab) care vizează calcitonin gene related peptid (CGRP) anti-CGPR ca medicaţie de primă intenţie, clasa terapeutică din care face parte galcanezumab.*

***V. Criterii de excludere a pacienţilor din tratament***

*Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii*

*Lipsa răspunsului la tratament*

***VI. Evaluarea tratamentului***

*Beneficiul terapeutic trebuie evaluat la 3 luni de la iniţierea tratamentului. Orice decizie de a continua tratamentul ar trebui luată individual, în funcţie de starea fiecărui pacient. Ulterior, se recomandă evaluarea necesităţii de a continua tratamentul cu regularitate.*

***VII. Monitorizarea menţinerii ţintei terapeutice***

*Dacă medicul curant consideră necesar tratamentul trebuie continuat atât timp cât este nevoie, fără întrerupere.*

*- În cazul pacienţilor cu migrenă care întrerup tratamentul, se poate reîncepe tratamentul cu galcanezumab dacă migrena se agravează după oprirea medicaţiei cu galcanezumab*

*- În cazul pacienţilor cu migrenă şi utilizarea excesivă a medicamentelor - Medication overuse (MO), recomandările EHF 2022 sugerează oferirea galcanezumab*

***VIII. Prescriptori:*** *tratamentul se iniţiază şi se continuă de medici din specialitatea neurologie.*

**#M11**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 336 cod (L01CD01): DCI PACLITAXELUM (concentraţia 5 mg/ml)***

***A. Cancer de sân metastatic***

***I. Indicaţia terapeutică***

*Monoterapia cu paclitaxel (legat de albumină sub formă de nanoparticule) 5 mg/ml este indicată pentru tratamentul cancerului de sân metastatic la pacienţii adulţi la care tratamentul de primă linie pentru boala metastatică nu a fost eficace şi pentru care tratamentul standard conţinând antraciclină nu este indicat.*

***II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament***

***1. Criterii de includere:***

*- Pacienţi adulţi cu cancer al glandei mamare confirmat histopatologic în stadiu metastatic confirmat imagistic/histopatologic*

***2. Criterii de excludere:***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

*- Sarcina, alăptarea.*

*- Pacienţi cu valori iniţiale ale numărului de neutrofile < 1500 celule/mm3.*

***III. Tratament***

***Doza şi mod de administrare***

*Paclitaxelum (legat de albumina sub formă de nanoparticule) concentraţia de 5 mg/ml nu trebuie utilizat în locul sau substituit cu alte forme farmaceutice ale paclitaxelului cu concentraţia de 6 mg/ml.*

*Doza recomandată este de 260 mg/m2, administrată intravenos în decurs de 30 de minute, o dată la 3 săptămâni.*

*Durata tratamentului se stabileşte de medicul curant în funcţie de criteriile clinico-biologice care evaluează răspunsul la tratament, sau până la apariţia toxicităţilor.*

***Ajustarea dozei în timpul tratamentului cancerului de sân***

*La pacienţii care prezintă neutropenie severă (număr de neutrofile < 500 celule/mm3 timp de o săptămână sau mai mult) sau neuropatie senzorială severă în timpul tratamentului, doza trebuie redusă la 220 mg/m2 pentru administrările ulterioare. În urma reapariţiei neutropeniei severe sau a neuropatiei senzoriale severe trebuie efectuată o nouă reducere a dozei, la 180 mg/m2. Paclitaxel nu trebuie administrat până când numărul de neutrofile nu revine la > 1500 celule/mm3. Pentru neuropatia senzorială de Gradul 3, se întrerupe tratamentul până la revenirea la Gradul 1 sau 2, urmată de o reducere a dozei pentru toate administrările ulterioare.*

***IV. Contraindicaţii:***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

*- Sarcina, alăptarea.*

*- Pacienţi cu valori iniţiale ale numărului de neutrofile < 1500 celule/mm3.*

***V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare:***

*În cazul pacienţilor cu insuficienţă hepatică moderată până la severă (valori ale bilirubinei totale > 1,5 şi </= 5 x LSN şi AST </= 10 x LSN) se recomandă o scădere cu 20% a dozei. Doza redusă poate fi apoi crescută până la doza pentru pacienţii cu funcţie hepatică normală, dacă pacientul tolerează tratamentul timp de cel puţin două cicluri.*

***VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice:***

*În timpul tratamentului cu Paclitaxelum trebuie efectuată monitorizarea frecventă a numărului de celule sanguine. Pacienţii nu trebuie retrataţi cu cicluri ulterioare de Paclitaxelum până când neutrofilele nu revin la > 1500 celule/mm3, iar trombocitele nu revin la > 100000 celule/mm3*

*Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, biologice şi imagistice (CT, IRM) la intervale regulate.*

***VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului***

*- progresia bolii (obiectivat imagistic şi/sau clinic);*

*- toxicităţi inacceptabile*

***VIII. Prescriptori***

*Medici din specialitatea oncologie medicală.*

***B. Adenocarcinom pancreatic metastatic***

***I. Indicaţia terapeutică***

*În asociere cu gemcitabina este indicat în tratamentul de primă linie la pacienţi adulţi cu adenocarcinom pancreatic metastatic.*

***II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament:***

***1. Criterii de includere:***

*- Pacienţi adulţi cu adenocarcinom al pancreasului confirmat histopatologic în stadii avansate de boală - boala metastazată confirmat imagistic/histopatologic*

*- Număr absolut de granulocite de minimum 1500 (x 106/l) şi un număr de trombocite de 100000 (x 106/l) (pentru a putea fi administrat tratamentul cu gemcitabină)*

***2. Criterii excludere:***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

*- Sarcina, alăptarea.*

*- Pacienţi cu valori iniţiale ale numărului de neutrofile < 1500 celule/mm3.*

***III. Tratament***

*Doze şi mod de administrare*

*Paclitaxelum (legat de albumina sub formă de nanoparticule) concentraţia de 5 mg/ml nu trebuie utilizat în locul sau substituit cu alte forme farmaceutice ale paclitaxelului cu concentraţia de 6 mg/ml.*

*Doza recomandată de paclitaxel (legat de albumină sub formă de nanoparticule) în asociere cu gemcitabină este de 125 mg/m2, administrată intravenos în decurs de 30 minute, în zilele 1, 8 şi 15 ale fiecărui interval de 28 zile.*

*Doza recomandată de gemcitabină, administrată în asociere, este de 1000 mg/m2 administrată intravenos în decurs de 30 minute, imediat după terminarea administrării paclitaxel în zilele 1, 8 şi 15 ale fiecărui interval de 28 zile.*

*Ajustări ale dozei în timpul tratamentului pentru adenocarcinom pancreatic*

***Tabelul 1: Reducerea nivelului de dozare la pacienţi cu adenocarcinom pancreatic***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Nivel de dozare*** *|* ***Doza de paclitaxel****|* ***Doza de gemcitabină****|*

*| | (mg/m2) | (mg/m2) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Doza completă | 125 | 1000 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Prima reducere a nivelului | 100 | 800 |*

*| de dozare | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| A doua reducere a nivelului| 75 | 600 |*

*| de dozare | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Dacă este necesară | Se întrerupe | Se întrerupe |*

*| reducerea suplimentară a | tratamentul | tratamentul |*

*| nivelului de dozare | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Tabelul 2: Modificări ale dozei pentru neutropenie şi/sau trombocitopenie la începutul unui interval sau în timpul unui interval la pacienţi cu adenocarcinom pancreatic***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|****Ziua*** *|****Numărătoare*** *| |****Număr de*** *|****Doza de*** *|****Doza de*** *|*

*|****intervalului****|****NAN*** *| |****trombocite*** *|****paclitaxel*** *|****gemcitabină****|*

*| |****(celule/mm3)****| |****(celule/mm3)****| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|****Ziua 1*** *|< 1500 |SAU| < 100000 |Întârzierea |*

*| | | | |administrării dozelor |*

*| | | | |până la refacerea |*

*| | | | |numărului |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|****Ziua 8*** *|>/= 500 dar |SAU|>/= 50000 dar|Se reduc dozele cu 1 |*

*| |< 1000 | |< 75000 |nivel de dozare |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |< 500 |SAU|< 50000 |Oprirea administrării |*

*| | | | |dozelor |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|****Ziua 15: Dacă dozele din ziua 8 s-au administrat fără modificări:*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|****Day 15*** *|>/= 500 |SAU|>/= 50000 dar|Se administrează |*

*| |dar < 1000 | |< 75000 |tratament cu nivelul de |*

*| | | | |dozare din ziua 8 şi se |*

*| | | | |continuă cu factori de |*

*| | | | |creştere leucocitari |*

*| | | | |(LEU) |*

*| | | | |SAU |*

*| | | | |Se reduc dozele cu 1 |*

*| | | | |nivel de dozare de la |*

*| | | | |dozele din ziua 8 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |< 500 |SAU|< 50000 |Oprirea administrării |*

*| | | | |dozelor |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|****Ziua 15: Dacă dozele din ziua 8 au fost reduse:*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|****Ziua 15*** *|>/= 1000 |ŞI |>/= 75000 |Se revine la nivelurile |*

*| | | | |de dozare din ziua 1 şi |*

*| | | | |se continuă cu factori |*

*| | | | |de creştere leucocitari |*

*| | | | |SAU |*

*| | | | |Se administrează |*

*| | | | |tratament cu aceleaşi |*

*| | | | |doze ca în ziua 8 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |>/= 500 dar |SAU|>/= 50000 dar|Se administrează |*

*| |< 1000 | |< 75000 |tratament cu aceleaşi |*

*| | | | |niveluri de dozare ca în|*

*| | | | |ziua 8 şi se continuă cu|*

*| | | | |factori de creştere |*

*| | | | |leucocitari |*

*| | | | |SAU |*

*| | | | |Se reduc dozele cu 1 |*

*| | | | |nivel de dozare de la |*

*| | | | |dozele din ziua 8 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |< 500 |SAU|< 50000 |Oprirea administrării |*

*| | | | |dozelor |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|****Ziua 15: Dacă dozele din ziua 8 au fost întrerupte:*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|****Ziua 15*** *|>/= 1000 |ŞI |>/= 75000 |Se revine la nivelurile |*

*| | | | |de dozare din ziua 1 şi |*

*| | | | |se continuă cu factori |*

*| | | | |de creştere leucocitari |*

*| | | | |SAU |*

*| | | | |Se reduc dozele cu 1 |*

*| | | | |nivel de dozare de la |*

*| | | | |dozele din ziua 1 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |>/= 500 dar |SAU|>/= 50000 dar|Se reduc dozele cu 1 |*

*| |< 1000 | |< 75000 |nivel de dozare şi se |*

*| | | | |continuă cu factori de |*

*| | | | |creştere leucocitari |*

*| | | | |SAU |*

*| | | | |Se reduc dozele cu 2 |*

*| | | | |niveluri de dozare de la|*

*| | | | |dozele din ziua 1 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |< 500 |SAU|< 50000 |Oprirea administrării |*

*| | | | |dozelor |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Abrevieri: NAN = număr absolut de neutrofile; LEU = leucocite*

***Tabelul 3: Modificări ale dozelor pentru alte reacţii adverse la medicament la pacienţii cu adenocarcinom pancreatic***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|****Reacţii adverse la*** *|****Doza de paclitaxel*** *|****Doze de gemcitabină****|*

*|****medicament (RAM)*** *| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|****Neutropenie febrilă:*** *|Se opreşte administrarea dozelor până la |*

*|de gradul 3 sau 4 |dispariţia febrei şi NAN >/= 1500; |*

*| |se reia la următorul nivel inferior de |*

*| |dozare\*a |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|****Neuropatie periferică:****|Se opreşte administrarea |Se tratează cu |*

*|de gradul 3 sau 4 |dozei până când apare o |aceeaşi doză |*

*| |ameliorare până la | |*

*| |</= Gradul 1; | |*

*| |se reia la următorul | |*

*| |nivel inferior de dozare\*a| |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|****Toxicitate cutanată:*** *|Se reduce până la următorul nivel inferior de |*

*|de gradul 2 sau 3 |dozare\*a; se întrerupe tratamentul dacă RAM |*

*| |persistă |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|****Toxicitate*** *|Se opreşte administrarea dozei până când apare|*

*|****gastrointestinală:*** *|o ameliorare până la </= Gradul 1; |*

*|Mucozită de gradul 3 |se reia la următorul nivel inferior de |*

*|sau diaree |dozare\*a |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*a Vezi tabelul 1 pentru reducerile nivelurilor de dozare*

***IV. Contraindicaţii:***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi (pentru paclitaxelum şi gemcitabină)*

*- Sarcina, alăptarea.*

*- Pacienţi cu valori iniţiale ale numărului de neutrofile < 1500 celule/mm3.*

***V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare:***

*Pentru administrarea asociată a Paclitaxelum şi a gemcitabinei, dacă apare neuropatie periferică de Gradul 3 sau peste, se întrerupe administrarea Paclitaxelum; se continuă tratamentul cu gemcitabină în aceeaşi doză. Administrarea Paclitaxelum se reia în doză scăzută când neuropatia periferică se ameliorează până la Gradul 0 sau 1.*

*Vaccinul febrei galbene şi alte vaccinuri cu virusuri vii gemcitabi nu sunt recomandate pacienţilor trataţi cu gemcitabine*

*Este necesară prudenţă deosebită, în special la pacienţii care prezintă antecedente de evenimente cardiovasculare, datorită riscului de tulburări cardiace şi/sau vasculare la administrarea gemcitabinei.*

***VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice:***

*În timpul tratamentului cu Paclitaxelum trebuie efectuată monitorizarea frecventă a numărului de celule sanguine. Pacienţii nu trebuie retrataţi cu cicluri ulterioare de Paclitaxelum până când neutrofilele nu revin la > 1500 celule/mm3, iar trombocitele nu revin la > 100000 celule/mm3*

*Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, biologice şi imagistice (CT, IRM) la intervale regulate.*

***VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului:***

*- progresia bolii (obiectivat imagistic şi/sau clinic);*

*- toxicităţi inacceptabile*

*- apariţia sindromului de extravazare capilară (în timpul tratamentului cu gemcitabină)*

*- apariţia sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR) (în timpul tratamentului cu gemcitabină)*

***VIII. Prescriptori***

*Medici din specialitatea oncologie medicală.*

***C. În asociere cu Atezolizumab sau Pembrolizumab***

*Pentru indicaţii, doze, durată tratament, prescriptori a se vedea protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 155 cod (L01XC32): DCI ATEZOLIZUMAB respectiv protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 148 cod (L01XC18): DCI PEMBROLIZUMABUM.*

**#M11**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 337 cod (L03AX03): DCI VACCIN BCG***

***I. Indicaţia terapeutică***

*Tratarea tumorilor vezicale superficiale, epiteliale, neinvazive (carcinom urotelial Ta, Tis, T1).*

***II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament:***

***1. Criterii de includere:***

*- Pacienţi cu carcinom urotelial al vezicii urinare confirmat histopatologic, după rezecţia transuretrală a unei formaţiuni tumorale vezicale în stadii incipiente*

*- Stadii incipiente de boala - confirmat histopatologic m- pTa, pTis, pT1*

***2. Criterii de excludere:***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

*- Prezenţa sindromului infecţios urinar*

*- Hematurie macroscopică prezentă.*

*- Infecţie activă BK (tuberculoza activă, diagnosticată)*

***III. Tratament***

*Forma prezentare: pulbere şi solvent pentru suspensie intravezicală*

*Doza şi mod de administrare:*

*O doză de VACCIN BCG, corespunzătoare unei doze utilizate pentru 1 infuzie (instilaţie) endovezicală, corespunde conţinutului unei fiole sau unui flacon (100 mg) reconstituit în 1 ml soluţie izotonică de clorură de sodiu.*

*Administrarea în vezică trebuie efectuată nu mai devreme de 14 zile după prelevarea unui eşantion pentru biopsie din tumora sau membrana mucoasă a vezicii urinare sau după rezecţia transuretrală a tumorii vezicii urinare (RUT).*

*Durata tratamentului:*

*Procedura trebuie efectuată o dată pe săptămână, timp de şase săptămâni consecutive şi urmată de un tratament de întreţinere recomandat la fiecare 3 luni, o dată pe săptămână timp de trei săptămâni consecutive. În cazul reapariţiei tumorii respective, tratamentul de 6 săptămâni trebuie repetat.*

***IV. Contraindicaţii:***

*- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*- pacienţi cu tuberculoză activă sau tratament cu tuberculostatice*

***V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare:***

*Administrarea intravezicală a produsului nu trebuie efectuată la pacienţi:*

*- cu tulburări ale sistemului imunitar înnăscute sau dobândite*

*- trataţi cu imunosupresoare (de exemplu, corticosteroizi, citostatice sau radioterapie)*

*- în timpul sarcinii, alăptării sau în caz de suspiciune de sarcină*

*- în caz de infecţie a tractului urinar, până la obţinerea rezultatelor negative ale unei uroculturi*

*- în caz de sângerări vezicale semnificative*

*- în cazul pacienţilor cu\*)*

*- mai devreme de 2 - 3 săptămâni după RUT*

*- pacienţi cu perforaţii de vezică urinară*

*- în asociere cu tratament concomitent cu citostatice şi tratament cu steroizi administraţi sistemic.*

**#CIN**

***\*)*** *Sintagma "în cazul pacienţilor cu" este incompletă, însă ea este reprodusă exact în forma în care a fost publicată la pagina 19 din Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 216 bis din 16 martie 2023.*

**#M11**

*Corticoterapia topică nu reprezintă o contraindicaţie*

*În timpul tratamentului cu BCG, administrarea de antibiotice cu posibil efect bactericid asupra bacililor, derivaţilor acidului acetilsalicilic (aspirina) şi unele medicamente antitrombotice trebuie limitată.*

*Se recomandă abstinenţa sexuală timp de 48 de ore după administrarea produsului şi utilizarea prezervativelor timp de cel puţin 1 săptămână după administrare.*

*Produsul nu poate fi utilizat intravenos, subcutanat sau intramuscular.*

*După administrare, trebuie crescută cantitatea de lichide consumată în decurs de 24 de ore de la prima urinare.*

***VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice:***

*Înainte de începerea tratamentului, testul intradermic al tuberculinei (testul de sensibilitate la tuberculină, testul PPD) trebuie administrat pacientului, pentru a evalua gradul de reactivitate imună a pacientului. Când reacţia cutanată este severă sau când diametrul acesteia depăşeşte 1 cm (reacţia care depăşeşte 6 mm în diametru este considerată pozitivă), trebuie să se renunţe la imunoterapia planificată. După finalizarea unui tratament de 6 săptămâni, testul intradermic al tuberculinei trebuie repetat, pentru a evalua impactul tratamentului asupra reactivităţii imune generale a pacientului. La unii pacienţi, această reactivitate creşte considerabil.*

***VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului:***

***VIII. Prescriptori***

*Medici din specialitatea oncologie medicală.*

**#M13**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 338 cod (L04AC07): DCI TOCILIZUMABUM (concentraţia 162 mg)***

***I. Indicaţia terapeutică:***

*Arterita cu celule gigante (ACG)*

***II. Criterii de includerea unui pacient în tratament:***

***1. Criterii de includere:***

*- Diagnostic confirmat de arterita cu celule gigante*

*- Forme active de boală, definite prin prezenta semnelor sau simptomelor de ACG şi/sau VSH >/= 30 mm/h şi/sau PCR >/= limita superioară a valorilor normale conform recomandărilor EULAR, pentru identificarea formelor active de boală, se recomandă urmărirea parametrilor clinici (semne şi simptome) şi paraclinici (nivelurile serice de VSH şi CRP)*

*• Simptome (de exemplu):*

*- debut nou de cefalee localizată persistentă*

*- simptome constituţionale (de ex. scădere ponderală > 2 kg, febră joasă, oboseală, transpiraţii nocturne)*

*- claudicaţie de mandibulă şi/sau limbă*

*- simptome vizuale acute, precum: amauroză fugace, scăderea acuităţii vizuale, diplopie*

*- simptome de polimialgie reumatică*

*- claudicaţie de membre*

*• Semne (de exemplu):*

*- sensibilitate şi/sau îngroşarea arterelor temporale superficiale cu/fără reducerea pulsaţiilor*

*- sensibilitatea scalpului*

*- scăderea pulsului/TA la nivelul membrelor superioare*

*- modificări patologice la examinarea oftalmologică, inclusiv neuropatie optică ischemică anterioară, pareză/paralizie de nerv oculomotor, ocluzie de arteră centrală a retinei;*

*- Pacienţi adulţi.*

***2. Criterii de excludere:***

*- ACG tratată anterior cu Tocilizumab (162 mg), la care pacientul nu a răspuns*

*- Pacienţii cu valori iniţiale ale ALT sau AST > 5 x LSN.*

*- Lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament*

*- Pierderea calităţii de asigurat*

***III. Tratament: doză/mod de administrare/perioada de tratament/ajustare doze:***

*Tocilizumab, 162 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută, administrată subcutanat, o dată pe săptămână.*

*Tratamentul se iniţiază în asociere cu glucocorticoizi în dozele considerate adecvate de medicul curant şi care sunt scăzute treptat şi apoi întrerupte, de regulă în primele 26 săptămâni de la iniţierea terapiei, funcţie de evoluţia clinică. Este permisă utilizarea asociată a altor imunosupresoare, de exemplu metotrexat, funcţie de situaţia clinică*

*Tocilizumab 162 mg poate fi utilizat în monoterapie după întreruperea tratamentului cu glucocorticoizi.*

*Schema uzuală de tratament durează 52 săptămâni, după care continuarea terapiei se face doar în cazul persistenţei activităţii bolii, la decizia medicului curant.*

*Tratamentul cu Tocilizumab 162 mg se poate relua după întrerupere, în cazul acutizării bolii, definită ca:*

*- recurenţa semnelor sau simptomelor ACG şi/sau VSH >/= 30 mm/h şi/sau*

*- PCR >/= limita superioară a valorilor normale.*

*Tocilizumab nu trebuie utilizat în monoterapie în tratamentul recidivelor acute, reluarea tratamentului cu Tocilizumab 162 mg făcându-se de obicei în asociere cu glucocorticoizi.*

***Ajustarea dozelor în urma rezultatelor anormale ale testelor de laborator.***

*Valori anormale ale enzimelor hepatice:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Valori de laborator| Acţiune |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| > 1 până la 3 x | Se modifică doza de DMARD administrată |*

*| faţă de limita | concomitent (PR) sau de medicamente |*

*| superioară a | imunomodulatoare (ACG), dacă este cazul. |*

*| valorilor normale | Pentru creşteri persistente în acest interval, |*

*| (LSN) | se reduce frecvenţa de administrare a dozei de |*

*| | RoActemra la interval de 2 săptămâni sau se |*

*| | întrerupe administrarea RoActemra până la |*

*| | normalizarea valorilor alaninaminotransferazei |*

*| | (ALT) sau aspartataminotransferazei (AST). |*

*| | Se reîncepe administrarea injecţiei la interval|*

*| | de o săptămână sau la 2 săptămâni, după cum |*

*| | este adecvat clinic. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| > 3 până la 5 x LSN| Se întrerupe administrarea de RoActemra, până |*

*| | când valoarea scade la < 3 x LSN şi se urmează |*

*| | recomandările de mai sus pentru valori > 1 până|*

*| | la 3 x LSN. |*

*| | Pentru creşteri persistente > 3 x LSN |*

*| | (confirmate prin testări repetate, vezi pct. |*

*| | 4.4), tratamentul cu RoActemra se opreşte. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| > 5 x faţă de LSN | Tratamentul cu RoActemra se opreşte. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Valori scăzute ale numărului absolut de neutrofile (NAN):*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Valori de laborator| Acţiune |*

*| (celule x 109/l) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| NAN > 1 | Menţinerea dozei |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| NAN între 0,5 şi 1 | Se întrerupe administrarea de RoActemra. |*

*| | Când valorile NAN cresc > 1 x 109/l, se |*

*| | reîncepe administrarea RoActemra la interval de|*

*| | 2 săptămâni şi se creşte frecvenţa de |*

*| | administrare a injecţiei până la o săptămână, |*

*| | dacă este adecvat clinic. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| NAN < 0,5 | Tratamentul cu RoActemra se opreşte. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Valori scăzute ale numărului de trombocite:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Valori de laborator| Acţiune |*

*| (celule x 103/µl) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 50 până la 100 | Se întrerupe administrarea de RoActemra. |*

*| | Când valorile numărului de trombocite sunt > |*

*| | 100 x 103/µl, se reîncepe administrarea |*

*| | RoActemra la interval de 2 săptămâni şi se |*

*| | creşte frecvenţa de administrare a injecţiei la|*

*| | o săptămână, dacă este adecvat clinic. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| < 50 | Tratamentul cu RoActemra se opreşte. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***IV. Contraindicaţii/Precauţii:***

*- Alergie severă sau intoleranţă la Tocilizumab*

*- Nu este recomandată administrarea Tocilizumab la pacienţii cu valori ale numărului absolut de neutrofile sub 2 x 109/l.*

*- Infecţii active, severe: în cazul apariţiei în timpul terapiei cu Tocilizumab tratamentul se întrerupe temporar, până la vindecarea infecţiei.*

*- Medicii trebuie să fie precauţi când au în vedere administrarea Tocilizumab la pacienţii cu antecedente de infecţii recurente sau cronice sau cu afecţiuni asociate (de exemplu diverticulită, diabet zaharat şi boală pulmonară interstiţială), care îi pot predispune la infecţii.*

*- Se va acorda o atenţie deosebită atunci când se ia în considerare administrarea Tocilizumab la pacienţii cu valori ale ALT sau AST > 1,5 x LSN.*

*- Funcţia renală trebuie monitorizată cu atenţie la pacienţii cu insuficienţă renală moderată până la severă*

*- Sarcină şi alăptare*

*- Vaccinurile vii şi vii atenuate nu trebuie administrate concomitent cu Tocilizumab deoarece nu a fost stabilită siguranţa clinică.*

*- Trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu antecedente de ulceraţie intestinală sau diverticulită.*

*- Toţi pacienţii trebuie testaţi pentru infecţia TBC latentă înainte de a începe tratamentul cu Tocilizumab. Pacienţii cu TBC latentă trebuie să urmeze un tratament antimicobacterian standard înainte de a începe tratamentul cu Tocilizumab.*

*- Ţinând cont de riscul crescut al reactivării infecţiilor cu virusuri hepatitice B şi C, este necesar ca înaintea iniţierii terapiei cu Tocilizumab să se efectueze screeningul infecţiilor cronice cu virusurile hepatitice B şi C. Markerii serologici virali care trebuie solicitaţi alături de transaminaze înainte de iniţierea Tocilizumab sunt pentru virusul hepatitic B (VHB): antigen HBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC. Decizia de iniţiere a terapiei la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru infecţiile cronice cu virusuri hepatitice B şi C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.*

***V. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice:***

*- pacienţii trataţi cu Tocilizumab (162 mg) trebuiesc monitorizaţi în scopul evaluării răspunsului terapeutic şi a eventualelor efecte adverse care pot apare în cursul tratamentului.*

*- Monitorizarea se va face atât prin urmărirea parametrilor clinici (urmărirea semnelor şi simptomelor de boală descrise mai sus), cât şi biologic (nivelurile serice de VSH şi CRP, transaminase, hemograma, profil lipidic)*

*- Evaluarea eficacităţii tratamentului se face prin absenţa episoadelor de acutizare a bolii, definite ca: recurenţa semnelor sau simptomelor ACG şi/sau VSH >/= 30 mm/h şi/sau PCR >/= limita superioară a valorilor normale.*

*- În cazul apariţiei unui episod de acutizare a bolii tratamentul cu Tocilizumab (162 mg) poate fi continuat, dar este necesară creşterea dozei de glucocorticoizi administraţi în asociere.*

***VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului***

*- Reacţii adverse severe (vezi mai sus) care impun întreruperea definitivă a terapiei*

*- Lipsa răspunsului la tratament*

***VII. Prescriptori:*** *iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea reumatologie sau medicină internă.*

*Obţinerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie sau medicină internă dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii şi necesitatea instituirii tratamentului biologic.*

**#M13**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 339 cod (L04AC08): DCI CANAKINUMABUM***

***I. Indicaţia terapeutică:***

*Sindroame febrile periodice*

*Canakinumabum este indicat pentru tratamentul sindroamelor febrile autoinflamatorii periodice, la adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 2 ani şi peste această vârstă:*

*• Sindroame periodice asociate cu criopirină Canakinumabum este indicat pentru tratamentul sindroamelor periodice asociate cu criopirină (CAPS), incluzând:*

*- Sindromul Muckle-Wells (MWS)*

*- Boala inflamatorie multisistemică cu debut neonatal (NOMID)/sindromul infantil neurologic, cutanat şi articular cronic (CINCA)*

*- Forme severe ale sindromului familial autoimun inflamator la rece (FCAS)/sindromului familial al urticariei la rece (FCU), care se manifestă prin alte semne şi simptome, în afară de urticaria indusă de frig.*

*• Sindromului periodic asociat cu receptorul factorului de necroză tumorală (TRAPS)*

*• Sindromului hiperimunoglobulinemiei D (HIDS)/deficitului de mevalonat kinază (MKD)*

*• Febrei familiale mediteraneane (FMF)*

***II. Criterii de includere a unui pacient în tratament:***

***1. Criterii de includere***

*- Diagnostic confirmat de sindroame febrile autoinflamatorii periodice (la adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 2 ani şi peste această vârstă): sindroame periodice asociate cu criopirină (CAPS), sindrom periodic asociat cu receptorul factorului de necroză tumorală (TRAPS), sindromul hiperimunoglobulinemiei D (HIDS)/deficitului de mevalonat kinază (MKD), febră familială mediteraneană (FMF)*

*- Forme active de boală (definite prin prezenţa manifestărilor clinice, valori crescute ale CRP şi/sau a Amiloidul seric A).*

*Medicul curant va urmări următoarele elemente:*

*- Clinice: episoade recurente de febră, erupţie asemănătoare urticariei sau de alte tipuri, conjunctivită, artralgii, mialgii, limfadenopatii, dureri abdominale, cefalee, serozite, etc.;*

*- Modificări ale investigaţiilor de laborator: leucocitoză marcată cu neutrofilie şi trombocitoză, anemie, creşterea reactanţilor de fază acută.*

*- Se mai pot folosi pentru evaluarea afectării SNC în NOMID/CINCA inclusiv puncţii lombare (pentru a identifica leucocitoza cu neutrofilia, creşteri ale nivelului de proteine, creşterea presiunii intracraniene), IRM cerebral (pentru depistarea cazurilor de meningită aseptică, pentru identificarea captării la nivelul cohleei, incriminată ca fiind originea inflamatorie a pierderii auzului în MWS şi NOMID).*

***2. Criterii de excludere:***

*- Reacţii de hipersensibilitate severă sau intoleranţă la Canakinumab*

*- Lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament*

*- Pierderea calităţii de asigurat*

*- Lipsa răspunsului la tratament*

***III. Tratament: doză/mod de administrare/perioada de tratament/ajustare doze:***

***Doze:***

*Adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 2 ani şi peste - doza iniţială recomandată de canakinumab pentru pacienţii cu CAPS este:*

***Adulţi, adolescenţi şi copii >/= 4 ani:***

*- 150 mg pentru pacienţii cu greutate corporală > 40 kg*

*- 2 mg/kg pentru pacienţii cu greutate corporală >/= 15 kg şi </= 40 kg*

*- 4 mg/kg pentru pacienţii cu greutate corporală >/= 7,5 kg şi < 15 kg*

***Copii cu vârsta de 2 până la < 4 ani:***

*4 mg/kg pentru pacienţii cu greutate corporală >/= 7,5 kg*

*Această doză se administrează la intervale de opt săptămâni, prin injectare subcutanată.*

*La pacienţii cărora li se administrează o doză iniţială 150 mg sau 2 mg/kg, dacă nu se obţine niciun răspuns clinic satisfăcător (vindecarea erupţiilor cutanate şi a altor simptome inflamatorii generalizate) după 7 zile de la începerea tratamentului, poate fi luată în considerare administrarea unei a doua doze de canakinumab de 150 mg sau 2 mg/kgc. Dacă ulterior se obţine un răspuns complet la tratament, trebuie menţinută schema terapeutică intensivă cu doze de 300 mg sau 4 mg/kgc administrate la intervale de 8 săptămâni. Dacă nu a fost obţinut un răspuns satisfăcător după 7 zile de la administrarea acestei doze crescute, poate fi avută în vedere o a treia doză de canakinumab de 300 mg sau 4 mg/kgc. Dacă ulterior se obţine un răspuns complet la tratament, trebuie avută în vedere menţinerea schemei de tratament cu doze crescute de 600 mg sau 8 mg/kgc la intervale de 8 săptămâni în funcţie de evaluarea clinică individuală.*

*La pacienţii cu o doză iniţială de 4 mg/kg, dacă nu s-a obţinut un răspuns satisfăcător după 7 zile de la începerea tratamentului, poate fi avută în vedere o a doua doză de canakinumab 4 mg/kgc. Dacă ulterior se obţine un răspuns complet la tratament, trebuie avută în vedere menţinerea schemei de tratament cu doze crescute de 8 mg/kgc la intervale de 8 săptămâni în funcţie de evaluarea clinică individuală.*

*Adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 2 ani şi peste - doza iniţială recomandată de canakinumab pentru pacienţii cu TRAPS, HIDS/MKD şi FMF este:*

*- 150 mg pentru pacienţii cu greutate corporală > 40 kg*

*- 2 mg/kg pentru pacienţii cu greutate corporală >/= 7,5 kg şi </= 40 kg*

*Această doză se administrează la interval de patru săptămâni, ca doză unică, prin injectare subcutanată.*

*Dacă nu a fost obţinut un răspuns clinic satisfăcător la 7 zile de la începerea tratamentului, poate fi avută în vedere administrarea unei a doua doze de canakinumab de 150 mg sau 2 mg/kg. Dacă ulterior se obţine un răspuns complet la tratament, trebuie menţinută schema de tratament cu doze crescute de 300 mg (sau 4 mg/kg pentru pacienţii cu greutate corporală </= 40 kg), administrate la interval de 4 săptămâni.*

*Pentru tratamentul febrei familiale mediteraneene (FMF) canakinumab trebuie administrat în asociere cu colchicina, dacă este cazul.*

***Mod de administrare: -*** *subcutanată.*

*Locurile adecvate pentru injectare sunt următoarele: în partea superioară a coapsei, abdomen, în partea superioară a braţului sau fese. Se recomandă să se selecteze un alt loc de injectare, de fiecare dată când se administrează o injecţie, pentru a evita apariţia durerii. Trebuie evitate zonele cu leziuni cutanate şi zonele cu echimoze sau acoperite de erupţii cutanate tranzitorii. Trebuie evitată injectarea în ţesut cicatrizat, deoarece aceasta poate duce la o expunere insuficientă la canakinumab.*

***CAPS la adulţi şi copii CAPS la copii 2 - < 4 ani***

***>/= 4 ani >/= 15 kg sau copii >/= 4 ani***

***>/= 7,5 kg şi < 15 kg***

***150 mg or 2 mg/kg 4 mg/kg***

***| |***

***| |***

***Răspuns clinic satisfăcător Răspuns clinic satisfăcător***

***după 7 zile? după 7 zile?***

***/ \ / \***

***/ \ / \***

***/ \ / \***

***Da / \ Nu Da / \ Nu***

***/ \ / \***

*↓**↓**↓**↓*

***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

***| Doză de | | Se poate | | Doză de | | Se poate |***

***| întreţinere:| | avea în | | întreţinere | | avea în |***

***| 150 mg sau | | vedere o | | 4 mg/kg la | | vedere o |***

***| 2 mg/kg la | | doză | | interval de | | doză |***

***| interval de | | suplimentară| | 8 săptămâni | | suplimentară|***

***| 8 săptămâni | | de 150 mg | | | | de 4 mg/kg |***

***| | | sau 2 mg/kg | | | | |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| |***

***| |***

***\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_***

***Răspuns clinic satisfăcător | Dacă există un |***

***după 7 zile? | răspuns complet |***

***/ \ | la tratament după|***

***/ \ | 7 zile, doza de |***

***/ \ | întreţinere: 8 |***

***Da / \ Nu | mg/kg la interval|***

***/ \ | de 8 săptămâni |***

*↓**↓* ***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

***| Doză de | | Se poate |***

***| întreţinere:| | avea în |***

***| 300 mg or 4 | | vedere o |***

***| mg/kg la | | doză |***

***| interval de | | suplimentară|***

***| 8 săptămâni | | de 300 mg |***

***| | | sau 4 mg/kg |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***|***

***\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

***| Dacă există un |***

***| răspuns complet |***

***| la tratament după|***

***| 7 zile, doza de |***

***| întreţinere: 600 |***

***| mg or 8 mg/kg la |***

***| interval de 8 |***

***| săptămâni |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***Pacienţi cu TRAPS, HIDS/MKD şi Pacienţi cu TRAPS, HIDS/MKD şi***

***FMF cu greutate corporală > 40 kg FMF cu greutate corporală >/=***

***7,5 kg şi </= 40 kg***

***150 mg 2 mg/kg***

***| |***

***| |***

***Răspuns clinic satisfăcător Răspuns clinic satisfăcător***

***după 7 zile? după 7 zile?***

***/ \ / \***

***/ \ / \***

***/ \ / \***

***Da / \ Nu Da / \ Nu***

***/ \ / \***

*↓**↓**↓**↓*

***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

***| Doză de | | Se poate | | Doză de | | Se poate |***

***| întreţinere:| | avea în | | întreţinere:| | avea în |***

***| 150 mg la | | vedere o | | 2 mg/kg la | | vedere o |***

***| interval de | | doză | | interval de | | doză |***

***| 4 săptămâni | | suplimentară| | 4 săptămâni | | suplimentară|***

***| | | de 150 mg. | | | | de 2 mg/kg. |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| |***

***\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_***

***| Dacă se obţine un| | Dacă se obţine un|***

***| răspuns complet | | răspuns complet |***

***| la tratament, | | la tratament, |***

***| doză de | | doză de |***

***| întreţinere: 300 | | întreţinere: 4 |***

***| mg la interval de| | mg/kg la interval|***

***| 4 săptămâni | | de 4 săptămâni |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***IV. Contraindicaţii/precauţii:***

***Hipersensibilitate*** *la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

***Infecţii:*** *- canakinumab este asociat cu o incidenţă crescută a infecţiilor grave. Ca urmare, pacienţii trebuie monitorizaţi atent, pentru detectarea semnelor şi simptomelor infecţiilor în timpul şi după tratamentul cu canakinumab. Medicii trebuie să fie precauţi în cazul administrării canakinumab la pacienţi cu infecţii, antecedente de infecţii recurente sau cu boli preexistente care îi pot predispune la infecţii.*

*Tratamentul cu canakinumab nu trebuie iniţiat sau continuat la pacienţii cu infecţii severe, care necesită intervenţie medicală. În cazul apariţiei unei infecţii severe în timpul terapiei cu canakinumab, tratamentul se întrerupe temporar, până la vindecarea infecţiei.*

***Screening pentru tuberculoză***

*La aproximativ 12% dintre pacienţi cu CAPS la care s-a efectuat testul cutanat PPD (derivat proteic purificat) în cadrul studiilor clinice, testarea ulterioară a dus la un rezultat pozitiv în timpul tratamentului cu canakinumab, fără a exista dovezi clinice de infecţie latentă sau activă cu tuberculoză. Nu se cunoaşte dacă administrarea inhibitorilor interleukinei-1 (IL-1), cum este canakinumab, creşte riscul de reactivare a tuberculozei. Înainte de începerea tratamentului, toţi pacienţii trebuie evaluaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de infecţie activă şi latentă cu tuberculoză. Mai ales la pacienţii adulţi, această evaluare trebuie să includă o anamneză detaliată. Trebuie efectuate teste de screening adecvate (de exemplu, test cutanat la tuberculină, test de eliberare de interferon gamma sau radiografie toracică) la toţi pacienţii (pot fi aplicabile recomandările locale). Pacienţii trebuie monitorizaţi strict pentru depistarea semnelor şi simptomelor de tuberculoză în timpul tratamentului cu canakinumab şi după oprirea acestuia. Toţi pacienţii trebuie instruiţi să solicite asistenţă medicală dacă apar semnele sau simptomele de tuberculoză (de exemplu, tuse persistentă, pierdere în greutate, subfebrilitate) în timpul tratamentului cu canakinumab. În cazul conversiei de la un rezultat negativ la unul pozitiv al testului PPD, mai ales la pacienţii cu risc mare, trebuie luate în considerare testele alternative de screening pentru infecţia cu tuberculoză.*

***Neutropenie şi leucopenie***

*Frecvent s-au observat apariţia neutropeniei (număr absolut de neutrofile [NAN] < 1,5 x 109/l) şi a leucopeniei la administrarea de medicamente care inhibă IL-1, inclusiv canakinumab. Tratamentul cu canakinumab nu trebuie iniţiat la pacienţii cu neutropenie sau leucopenie. Se recomandă ca numărul de leucocite (WBC), inclusiv numărul de neutrofile, să fie evaluat înainte de iniţierea tratamentului şi, ulterior, la intervale de 1 până la 2 luni. În cazul terapiei cronice sau repetate, se recomandă evaluarea periodică a numărului de leucocite în timpul tratamentului. Dacă la un pacient apare neutropenie sau leucopenie, numărul de leucocite trebuie strict monitorizat şi trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.*

***Neoplazii***

*Au fost raportate neoplazii la pacienţii trataţi cu canakinumab. Nu se cunoaşte riscul dezvoltării de neoplazii în timpul terapiei cu anti-interleukină (IL)-1.*

***Reacţii de hipersensibilitate***

*Au fost raportate reacţii de hipersensibilitate la terapia cu canakinumab. Majoritatea acestor evenimente a fost de intensitate uşoară. În timpul dezvoltării clinice a canakinumab nu au fost raportate reacţii anafilactoide sau anafilactice, care pot fi atribuite tratamentului cu canakinumab, la peste 2600 pacienţi. Totuşi, riscul de apariţie a reacţiilor de hipersensibilitate severe, care nu este neobişnuit în cazul administrării injectabile de proteine, nu poate fi exclus.*

***Funcţie hepatică***

*În cadrul studiilor clinice au fost raportate cazuri tranzitorii şi asimptomatice de creştere a valorilor serice ale transaminazelor sau ale bilirubinemiei.*

***Vaccinări***

*Nu există date disponibile privind riscul transmisiei secundare a infecţiei prin vaccinuri vii (atenuate) la pacienţi cărora li se administrează canakinumab. Ca urmare, vaccinurile vii nu trebuie administrate concomitent cu canakinumab, cu excepţia cazului în care beneficiile depăşesc clar riscurile.*

*Înainte de iniţierea terapiei cu canakinumab, se recomandă ca pacienţilor adulţi, copii şi adolescenţi să li se administreze toate vaccinurile, după caz, incluzând vaccinul pneumococic şi vaccinul antigripal inactivat.*

***Reacţii adverse:***

*Cele mai frecvente reacţii adverse la medicament au fost infecţiile, predominant la nivelul căilor respiratorii superioare. Nu s-a observat niciun impact asupra tipului sau frecvenţei reacţiilor adverse la medicament la administrarea tratamentului pe termen lung.*

*În timpul studiilor clinice cu canakinumab la pacienţii cu CAPS, valorile medii ale hemoglobinei au crescut, iar numărul de leucocite, neutrofile şi trombocite a scăzut.*

*La pacienţii cu CAPS au fost observate rar creşteri ale valorilor serice ale transaminazelor.*

*La pacienţii cu CAPS trataţi cu canakinumab, au fost observate creşteri asimptomatice şi uşoare ale bilirubinemiei, fără creşteri concomitente ale valorilor serice ale transaminazelor.*

*În cadrul studiilor deschise, pe termen lung, cu creştere a dozei, reacţii ca infecţiile (gastroenterită, infecţii ale căilor respiratorii superioare), vărsături şi ameţeli au fost mai frecvent raportate în cadrului grupului în care s-au administrat doze de 600 mg sau 8 mg/kgc decât în alte grupuri.*

*La pacienţii cu TRAPS, HIDS/MKD şi FMF au fost raportate scăderi >/= grad 2 ale numărului de neutrofile au apărut la 6,5% dintre pacienţi (frecvente) şi scăderi de grad 1 au apărut la 9,5% dintre pacienţi, scăderile au fost, în general, tranzitorii şi infecţia asociată cu neutropenie nu a fost identificată ca reacţie adversă.*

*La pacienţii cu TRAPS, HIDS/MKD şi FMF au fost raportate scăderi ale numărului de plachete (>/= grad 2) au apărut la 0,6% dintre pacienţi, hemoragia nu a fost identificată ca reacţie adversă. Scăderea uşoară şi trecătoare de grad 1 a numărului de plachete a avut loc la 15,9% dintre pacienţi, fără evenimente adverse asociate de tip hemoragie.*

***V. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice:***

*- pacienţii trataţi cu Canakinumab (Ilaris) trebuie monitorizaţi în scopul evaluării răspunsului terapeutic şi a eventualelor efecte adverse care pot să apară în cursul tratamentului.*

*- Monitorizarea eficacităţii tratamentului se face prin evaluarea globală a medicului, monitorizarea valorilor proteinei C reactive, ale amiloidului seric A.*

***VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului***

*- Reacţii adverse severe care impun întreruperea tratamentului*

*- Administrarea în continuare a tratamentului cu canakinumab la pacienţii care nu prezintă o îmbunătăţire clinică trebuie reevaluată de medicul curant.*

***VII. Prescriptori:*** *iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea reumatologie, pediatrie, medicina internă.*

**#M11**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 340 cod (M09AX09): DCI ONASEMNOGEN ABEPARVOVEC***

***I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII***

*Atrofia musculară spinală (AMS) reprezintă o boală genetică rară, cu transmitere autozomal recesivă, având o incidenţă de aproximativ 1 la 7 - 10.000 de nou-născuţi.*

*Boala este determinată de deleţia homozigotă (sau deleţia heterozigotă asociată cu mutaţie punctiformă) a genei SMN1 din cromozomul 5q, genă ce codifică proteina SMN (survival motor neuron), având ca urmare* ***deficitul proteinei SMN (proteină responsabilă pentru supravieţuirea neuronilor motori)****. O a doua genă, SMN2, situată în apropierea SMN1, este responsabilă pentru o mică parte din producţia de proteină SMN. Deficitul de proteină SMN\_ determină degenerarea neuronilor motori din măduva spinării şi trunchiul cerebral şi atrofie musculară secundară.*

*Deficitul de proteină SMN la persoanele cu atrofie musculară spinală poate fi parţial compensat de gena SMN2. Cu cât numărul de copii ale genei SMN2 este mai mic, cu atât afecţiunea are o evoluţie mai gravă. Persoanele cu 1 - 3 copii SMN2 au fenotipurile cele mai severe de boală.*

*AMS este o boală severă şi progresivă, având risc crescut de complicaţii şi deces prin afectarea respiraţiei şi deglutiţiei.*

***II. INDICAŢII TERAPEUTICE***

***Tratamentul cu ONASEMNOGEN ABEPARVOVEC este indicat pentru:***

*- pacienţi cu atrofie musculară spinală (amiotrofie spinală, AMS) asociată cu mutaţie bialelică la nivelul genei SMN1 din cromozomul 5q şi diagnostic clinic de AMS de tipul 1*

*sau*

*- pacienţi cu AMS asociată cu mutaţie bialelică la nivelul genei SMN1 din cromozomul 5q şi maximum 3 copii ale genei SMN2.*

***III. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC***

*Decizia de tratament trebuie să fie bazată pe evaluarea individualizată a pacientului cu privire la beneficiile terapiei în raport cu riscurile potenţiale, realizată într-un centru acreditat pentru diagnosticarea, tratarea şi monitorizarea bolilor neuromusculare, de către un medic neurolog pediatru cu experienţă în tratarea pacienţilor cu AMS. Evaluarea iniţială se realizează în condiţii de stare stabilă a pacientului, fără afecţiuni intercurente, pentru a reflecta corect situaţia funcţiei motorii şi respiratorii.*

***A. Obiectivele tratamentului:***

*1.* ***Pacienţii cu diagnostic clinic de AMS tip 1****, asociat cu mutaţie bialelică la nivelul genei SMN1 din cromozomul 5q - îmbunătăţirea şi/sau menţinerea funcţiei motorii, ameliorarea funcţiei respiratorii (evitarea ventilaţiei asistate permanente sau prelungirea timpului până la necesitatea ventilaţiei asistate permanente) şi creşterea duratei de supravieţuire şi a calităţii vieţii copilului.*

*2.* ***Pacienţii*** *cu AMS asociată cu mutaţie bialelică la nivelul genei SMN1 din cromozomul 5q şi maximum 3 copii ale genei SMN2 - realizarea/îmbunătăţirea achiziţiilor motorii (susţinerea capului, poziţia şezândă fără sprijin şi mers independent), evitarea suportului respirator permanent sau prelungirea timpului până la ventilaţie asistată permanentă şi creşterea duratei de supravieţuire şi a calităţii vieţii copilului.*

***B. Criterii de includere (îndeplinite cumulativ):***

*1. Diagnostic clinic de AMS tip 1, asociat cu mutaţie bialelică la nivelul genei SMN1 din cromozomul 5q*

*sau*

*Pacienţi simptomatici sau asimptomatici cu AMS asociată cu mutaţie bialelică la nivelul genei SMN1 din cromozomul 5q şi maximum 3 copii ale genei SMN2.*

*2. Greutatea corporală a pacientului în momentul administrării între 3 kg şi 13,5 Kg şi vârsta < 2 ani (< 24 luni).*

*3. Titru al anticorpilor anti virus adeno-asociat serotip 9 (AAV9) </= 1:50 (efectuat cu cel mult 30 de zile înainte de administrare).*

*4. Minimum 12 puncte pe scala CHOP-INTEND în momentul administrării medicaţiei.*

*5. Efectuarea vaccinării în conformitate cu schema obligatorie a Ministerului Sănătăţii în momentul administrării medicaţiei.*

*6. Pacienţii eligibili trebuie să se încadreze într-una dintre următoarele categorii (şi să îndeplinească obligatoriu şi celelalte criterii de includere):*

*a. Pacienţi netrataţi anterior pentru aceleaşi indicaţii.*

*b. Pacienţi care au beneficiat de alte tratamente pentru AMS, pe care medicul curant a decis să le întrerupă din motive medicale (de ex.: răspuns terapeutic nesatisfăcător, conform criteriilor stabilite în protocoalele terapeutice aferente, reacţii adverse, condiţii anatomice dificile). Argumentele documentate de către medicul curant vor fi verificate şi aprobate de către Comisia de experţi de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate de aprobare tratamente.*

*7. Consimţământ informat al aparţinătorului/tutorelui legal cu privire la administrarea terapiei şi complianţa la programul administrare şi mai ales de monitorizare pre- şi post-tratament. Până la apariţia consensurilor internaţionale care să susţină necesitatea administrării unui alt tratament în paralel, pacienţii trataţi cu onasemnogen abeparvovec prin programul naţional nu vor putea continua cu alte tratamente aprobate pentru aceeaşi indicaţie în cadrul programelor naţionale de tratament.*

***C. Evaluări clinice şi paraclinice obligatorii înainte de iniţierea terapiei (cele opţionale se vor efectua în funcţie de situaţia clinică):***

*1. Test genetic care atestă mutaţia bialelică a genei SMN1 şi determinarea numărului de copii ale genei SMN2.*

*2. Anamneza detaliată cu precizarea tratamentelor şi vaccinurilor efectuate în ultimele 3 luni.*

*3. Examenul clinic general, inclusiv neurologic.*

*4. Evaluarea etapelor de dezvoltare motorie folosind scala Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS).*

*5. Determinarea greutăţii corporale a copilului în raport cu vârsta, utilizând curbele de creştere ale OMS.*

*6. Evaluare pe scala CHOP-INTEND.*

*7. Determinarea titrului de anticorpi anti AAV9 (rezultat valabil 30 zile).*

*8. Evaluarea funcţiei hepatice: TGO, TGP, GGT, bilirubină totală şi directă.*

*9. Teste inflamatorii obligatorii: fibrinogen, VSH, proteina C reactivă, C3, C4. Opţional, dacă medicul curant consideră a fi necesare, pentru excluderea unor infecţii active: test rapid antigen SARS-CoV-2, test HIV, Ig M CMV, Ag HBs etc.*

*10. Evaluarea funcţiei renale: uree, creatinină, examen sumar urină.*

*11. Hemoleucogramă completă incluzând valoarea hemoglobinei şi a nr. de trombocite, frotiu de sânge periferic.*

*12. Coagulograma.*

*13. Concentraţia de troponină-I.*

*14. Opţional: orice alte examene de specialitate, pe care medicul curant le consideră necesare (de exemplu: neonatologie, pediatrie, gastroenterologie, endocrinologie, pneumologie, cardiologie, inclusiv ECG).*

***D. Criterii de excludere (oricare):***

*1. Greutate corporală mai mică de 3 kg sau peste 13,5 kg sau vârsta >/= 2 ani (>/= 24 luni).*

*2. Titru anticorpi anti AAV9 > 1:50\*.*

*3. Suport ventilator permanent sau necesitatea ventilaţiei non-invazive pentru mai mult de 16 ore zilnic, în perioada de 14 zile înainte de administrare.*

*4. Infecţii active.*

*5. Alte afecţiuni care, în opinia medicului curant sau a echipei terapeutice, contraindică administrarea terapiei.*

*6. Teste de laborator modificate, cu relevanţă clinică (TGO, TGP > 2 x limita superioară normală (LSN); bilirubina > 2.0 mg/dl; creatinina > 1.0 mg/dl; hemoglobina < 8 g/dl sau > 18 g/dl; Leucocite > 20.000/mmc; trombocite < 50.000/mmc).*

*7. Hipersensibilitate la substanţa activă sau excipienţi, alergie sau hipersensibilitate la Prednison.*

*\* În cazul în care titrul de Ac anti AAV9 > 1:50, se repetă testul după două săptămâni.*

***IV. TRATAMENT***

***A. Doze***

*Tratamentul constă în perfuzie intravenoasă în doză unică.*

*Pacienţilor li se va administra o* ***doză nominală de 1,1 x 1014 vg/kg onasemnogen abeparvovec****.*

*Volumul total este stabilit în funcţie de greutatea corporală a pacientului.*

*În tabelul de mai jos (tabelul 1) este prezentată doza recomandată pentru pacienţii cu greutate corporală cuprinsă între 3 şi 13,5 kg.*

*Tabelul 1 - Doza recomandată în funcţie de greutate*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Intervalul de*** *|* ***Doza (vg)*** *|* ***Volumul total****|*

*|* ***greutate a*** *| |* ***al dozei\*a*** *|*

*|* ***pacientului*** *| |* ***(ml)*** *|*

*|* ***(kg)*** *| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 3,0 | 3,3 x 1014 | 16,5 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 3,1 - 3,5 | 3,9 x 1014 | 19,3 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 3,6 - 4,0 | 4,4 x 1014 | 22,0 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 4,1 - 4,5 | 5,0 x 1014 | 24,8 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 4,6 - 5,0 | 5,5 x 1014 | 27,5 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 5,1 - 5,5 | 6,1 x 1014 | 30,3 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 5,6 - 6,0 | 6,6 x 1014 | 33,0 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 6,1 - 6,5 | 7,2 x 1014 | 35,8 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 6,6 - 7,0 | 7,7 x 1014 | 38,5 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 7,1 - 7,5 | 8,3 x 1014 | 41,3 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 7,6 - 8,0 | 8,8 x 1014 | 44,0 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 8,1 - 8,5 | 9,4 x 1014 | 46,8 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 8,6 - 9,0 | 9,9 x 1014 | 49,5 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 9,1 - 9,5 | 1,05 x 1015 | 52,3 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 9,6 - 10,0 | 1,10 x 1015 | 55,0 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 10,1 - 10,5 | 1,16 x 1015 | 57,8 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 10,6 - 11,0 | 1,21 x 1015 | 60,5 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 11,1 - 11,5 | 1,27 x 1015 | 63,3 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 11,6 - 12,0 | 1,32 x 1015 | 66,0 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 12,1 - 12,5 | 1,38 x 1015 | 68,8 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 12,6 - 13,0 | 1,43 x 1015 | 71,5 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 13,1 - 13,5 | 1,49 x 1015 | 74,3 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*a NOTĂ: Numărul de flacoane dintr-o trusă şi numărul de truse necesare depind de greutate. Volumul dozei este calculat folosind limita superioară a intervalului de greutate a pacientului.*

***B. Mod de administrare***

*Pacienţii care îndeplinesc criteriile de administrare a onasemnogen abeparvovec cu întreruperea tratamentului anterior din motive medicale vor primi tratamentul onasemnogen abeparvovec la > 12 săptămâni de la ultima injectare cu nusinersen sau > 2 zile de la administrarea risdiplam.*

*Onasemnogen abeparvovec este administrat în doză unică prin perfuzie intravenoasă. Trebuie să fie administrat prin injectomat/prin perfuzie intravenoasă unică cu durata de aproximativ 60 de minute.*

*Nu trebuie să fie administrat prin administrare intravenoasă rapidă sau bolus intravenos.*

***Se recomandă încă de la început montarea unui cateter secundar ("de rezervă"), care să poată fi folosit imediat, în caz de obstrucţie a primului cateter.***

*După finalizarea perfuziei, linia trebuie să fie spălată cu soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).*

*Măsuri de precauţie care trebuie să fie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului*

*Medicamentul se transportă congelat (</= -60°C). În momentul recepţiei în centrul de tratament se păstrează la frigider (între 2°C şi 8°C), în ambalajul original. Data recepţionării trebuie să fie înscrisă pe ambalajul original înainte ca medicamentul să fie pus la păstrare în frigider. Odată decongelat (în aproximativ 12 ore la frigider sau 4 ore la temperatura camerei pentru un volum de 9 flacoane şi 16 ore în frigider respectiv 6 ore la temperatura camerei pentru 14 flacoane), nu trebuie să fie recongelat. Produsul decongelat poate fi păstrat în ambalajul original, în frigider, timp de maximum 14 zile. După extragerea în seringă a volumului necesar pentru doză, acesta trebuie perfuzat în interval de maxim 8 ore. Seringa conţinând vectorul se va îndepărta şi distruge conform normelor legale în vigoare, dacă medicamentul nu este perfuzat în decurs de 8 ore.*

*Acest medicament conţine un microorganism modificat genetic. Prin urmare, farmaciştii, medicii şi asistentele trebuie să ia măsurile adecvate de precauţie (să utilizeze mănuşi, ochelari de protecţie, halat de protecţie cu mâneci lungi) când manipulează sau administrează medicamentul.*

***C. Schema de tratament asociat cu imunomodulatoare***

*După administrarea de onasemnogen abeparvovec apare un răspuns imun la capsida AAV9. Acesta poate determina creşterea valorilor transaminazelor serice, creşterea valorilor troponinei I sau scăderea numărului de trombocite. Pentru a atenua răspunsul imun, se recomandă imunomodularea cu corticosteroizi.*

*Atunci când este posibil, schema de vaccinare a pacientului trebuie să fie ajustată, pentru a permite administrarea concomitentă a corticosteroizilor înainte şi după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec. Se recomandă un interval de minimum 2 săptămâni de la vaccinare pentru începerea tratamentului imunosupresor.*

***Înainte de instituirea schemei de tratament cu imunomodulatoare şi înainte de administrarea onasemnogen abeparvovec, trebuie ca pacientul să nu prezinte semne şi simptome de boală infecţioasă activă de orice etiologie.***

*Tratamentul cu imunomodulatoare nu trebuie să fie instituit în cazul în care sunt prezente infecţii active, fie acute (de exemplu, infecţii respiratorii acute sau hepatită acută), fie cronice necontrolate (de exemplu, hepatită B activă cronică) putând avea drept rezultat evoluţii clinice mai severe ale infecţiei concomitente.*

*Cu 24 de ore înainte de perfuzia cu onasemnogen abeparvovec, se recomandă instituirea unui tratament cu imunomodulatoare, respectând schema de mai jos (vezi Tabelul 2). Abaterile de la aceste recomandări pot fi decise de medicul curant.*

*Tabelul 2 - schema de administrare a corticoterapiei pentru omnasemnogen abeparvovec*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|Înainte de|Cu 24 de ore înainte de |Prednison administrat oral |*

*|perfuzie |administrarea onasemnogen |1 mg/kg/zi (sau doză |*

*| |abeparvovec |echivalentă dacă se utilizează|*

*| | |un alt corticosteroid) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|După |30 de zile (inclusiv ziua |Prednison administrat oral |*

*|perfuzie |administrării onasemnogen |1 mg/kg/zi (sau doză |*

*| |abeparvovec) |echivalentă dacă se utilizează|*

*| | |un alt corticosteroid) |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |Urmat de: | |*

*| |În cazul pacienţilor cu |Doza de corticosteroizi |*

*| |examen clinic normal, |trebuie redusă treptat. |*

*| |valori normale ale |Reducerea treptată a dozei de |*

*| |bilirubinei totale şi ale |prednison (sau doză |*

*| |căror valori serice ale TGO|echivalentă dacă se utilizează|*

*| |şi TGP sunt ambele sub 2 x |un alt corticosteroid): de |*

*| |limita superioară a |exemplu 2 săptămâni se |*

*| |valorilor normale (LSN) la |administrează oral doza de |*

*| |sfârşitul perioadei de 30 |prednison 0,75 mg/kg/zi, 2 |*

*| |de zile, dozele pot fi |săptămâni 0,5 mg/kg/zi şi apoi|*

*| |reduse conform cu schema |2 săptămâni doza de prednison |*

*| |alăturată. |0,25 mg/kg/zi. |*

*| | | |*

*| |****Sau*** *| |*

*| |În cazul pacienţilor cu |Atunci când valorile serice |*

*| |valori anormale ale |ale bilirubinei totale sunt |*

*| |funcţiei hepatice la |normale iar valorile serice |*

*| |sfârşitul perioadei de 30 |ale TGO şi TGP sunt sub 2 x |*

*| |de zile\*: se continuă |LSN, doza de corticosteroizi |*

*| |corticoterapia până când |poate fi redusă treptat\*\*. |*

*| |valorile serice ale TGO şi |Reducerea treptată a dozei de |*

*| |TGP sunt sub 2 x LSN, apoi |prednison (sau doză |*

*| |se reduce treptat doza, |echivalentă dacă se utilizează|*

*| |conform cu schema |un alt corticosteroid): de |*

*| |alăturată. |exemplu 2 săptămâni se |*

*| | |administrează oral doza de |*

*| | |prednison 0,75 mg/kg/zi, 2 |*

*| | |săptămâni 0,5 mg/kg/zi şi apoi|*

*| | |2 săptămâni doza de prednison |*

*| | |0,25 mg/kg/zi. |*

*| | |Schema de scădere poate fi |*

*| | |adaptată de către medicul |*

*| | |curant şi poate fi mai lentă, |*

*| | |la nevoie. |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |****Funcţia hepatică trebuie să fie monitorizată timp de cel*** *|*

*| |****puţin 3 luni după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec*** *|*

*| |****astfel: săptămânal, în prima lună, apoi la interval de 2*** *|*

*| |****săptămâni în luna a 2 a şi a 3 a după perfuzia cu*** *|*

*| |****onasemnogen abeparvovec, sau până când funcţia hepatică*** *|*

*| |****este în limite normale (vezi hepatotoxicitate)*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\* Trebuie solicitat consultul unui medic gastroenterolog pediatru dacă pacienţii nu răspund adecvat la doza echivalentă cu 1 mg/kg/zi prednison cu administrare orală pentru evaluare şi conduită terapeutică.*

*Dacă tratamentul oral cu corticosteroizi nu este tolerat, sau oricând medicul curant consideră că este necesar poate fi avută în vedere utilizarea de corticosteroizi cu administrare intravenoasă, în doze echivalente.*

*\*\* Dacă durata tratamentului cu corticosteroizi este prelungită medicul curant trebuie să ţină cont de posibilitatea insuficienţei suprarenale, fiind recomandată consultarea cu medicul endocrinolog.*

***V. TRASABILITATE***

*Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele şi numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate în foaia de observaţie a pacientului.*

***VI. EFECTE ADVERSE ŞI PRECAUŢII***

*Hepatotoxicitate*

*• Administrarea vectorului AAV9 poate duce la creşterea valorilor serice ale transaminazelor, care poate fi gravă.*

*• Înainte de perfuzie, funcţia hepatică a tuturor pacienţilor trebuie să fie evaluată prin examen clinic şi analize de laborator (TGO şi TGP, GGT şi bilirubina directă şi totală).*

*• Pentru a atenua eventualele creşteri ale valorilor serice ale transaminazelor la toţi pacienţii, înainte şi după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec, trebuie să se administreze sistemic un corticosteroid conform indicaţiilor de mai sus.*

*• Funcţia hepatică trebuie să fie monitorizată timp de cel puţin 3 luni după perfuzie sau oricât este necesar până la normalizarea funcţiei hepatice.*

***Valorile TGO/TGP/bilirubinei totale trebuie să fie evaluate săptămânal, timp de 30 de zile, iar apoi la interval de două săptămâni, timp de alte 60 de zile după administrarea onasemnogen abeparvovec, până la sfârşitul perioadei de descreştere treptată a dozei de corticosteroid, sau pe o perioadă mai îndelungată, dacă este necesar. Nu trebuie să fie luată în considerare scăderea dozei de prednison până când valorile TGO/TGP nu sunt mai mici de 2 x LSN****.*

*Trombocitopenie*

*Conform rezumatului caracteristicilor produsului (RCP), în majoritatea cazurilor valoarea cea mai scăzută a numărului de trombocite a fost atinsă în prima săptămână de după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec.* ***Numărul de trombocite trebuie să fie determinat înainte de perfuzia cu onasemnogen abeparvovec şi trebuie să fie monitorizat în decursul primelor două săptămâni după perfuzare (la 2 - 3 zile în primele 2 săptămâni), cel puţin săptămânal în prima lună şi la interval de două săptămâni în luna a doua şi a treia.***

*Microangiopatie trombotică*

*Cazurile de microangiopatie trombotică (MAT) au fost raportate la aproximativ o săptămână după perfuzarea onasemnogen abeparvovec. MAT este o afecţiune acută care pune viaţa în pericol. Se caracterizează prin trombocitopenie, anemie hemolitică microangiopatică, putând determina şi afectare renală acută.*

*Trombocitopenia este o caracteristică-cheie a MAT, prin urmare, numărul de trombocite trebuie monitorizat îndeaproape în primele două săptămâni următoare perfuziei şi periodic, ulterior.* ***În cazul trombocitopeniei, trebuie efectuată o evaluare suplimentară, inclusiv teste de diagnostic pentru anemie hemolitică şi disfuncţie renală.*** *Dacă pacienţii prezintă semne clinice (echimoze peteşii, sângerări, oligurie, convulsii) sau rezultate de laborator care să susţină diagnosticul de MAT, trebuie solicitat imediat consultul unui medic specialist hematolog şi la nevoie a unui medic specialist nefrolog pentru abordarea terapeutică a MAT. Aparţinătorii trebuie informaţi cu privire la semnele şi simptomele MAT şi trebuie sfătuiţi să solicite asistenţă medicală de urgenţă dacă apar astfel de simptome.*

*Valori crescute ale troponinei-I*

*Valorile crescute ale troponinei-I constatate la unii pacienţi pot indica posibile leziuni ale ţesutului miocardic.* ***Valorile troponinei-I trebuie verificate înainte de perfuzia cu onasemnogen abeparvovec şi trebuie să fie monitorizate cel puţin 3 luni după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec sau până când valorile revin în intervalul de referinţă normal****. Monitorizarea se face săptămânal în prima lună după administrare, apoi lunar în lunile 2 şi 3, sau până când valorile revin la normal. Se va lua în considerare consultul de specialitate al unui cardiolog pediatru, dacă este necesar.*

*Alte precauţii după administrarea tratamentului*

*S-a constatat eliminarea temporară a onasemnogen abeparvovec, în principal prin urină şi materii fecale. Persoanelor care au grijă de pacient şi familiei pacientului trebuie să li se ofere următoarele instrucţiuni privind manipularea corectă a produselor de excreţie ale pacientului:*

*• Igiena corectă a mâinilor este obligatorie în cazul contactului direct cu produsele de excreţie ale pacientului timp de cel puţin 1 lună după tratamentul cu onasemnogen abeparvovec.*

*• Scutecele de unică folosinţă pot fi sigilate în pungi de plastic şi eliminate la deşeuri menajere.*

***VII. MONITORIZAREA EFICIENŢEI TRATAMENTULUI***

*Se face prin:*

*1. Examen neurologic incluzând evaluarea pe scale funcţionale adecvate vârstei şi stării pacientului la 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 30, 36, 42, 48 de luni după administrarea medicaţiei. Ulterior în funcţie de evoluţie la fiecare 6 luni.*

*2. Ineficienţa tratamentului se consideră când:*

*a. este necesară implementarea ventilaţiei permanente la mai puţin de 48 luni de la administrarea medicamentului definită prin:*

*- Necesitatea ventilaţiei invazive precedată de traheostomă mai mult de 16 ore pe zi continuu minim 14 zile consecutiv (în afara unui episod acut respirator şi excluzând ventilaţia necesară perioperator)*

*- Sau ventilaţia mecanică permanentă.*

*b. pierderea achiziţiilor motorii în 48 luni de la administrarea tratamentului (după scala OMS).*

*c. eşecul achiziţiilor motorii pentru presimptomatici - copilul nu poate menţine staţiunea în şezut minimum 10 secunde după vârsta de 12 luni, cu reconfirmarea testului la 15 luni; copilul nu poate menţine ortostaţiunea mai mult de 10 secunde după vârsta de 20 luni, cu reconfirmarea testului la 23 luni.*

***VIII. PRESCRIPTORI***

*Tratamentul trebuie iniţiat numai de către un medic neurolog pediatru cu experienţă în gestionarea atrofiei musculare spinale (AMS).*

*Administrarea tratamentului se va realiza în unităţi sanitare nominalizate pentru derularea programului naţional de tratament, în care pot fi asigurate condiţiile de asepsie/antisepsie şi unde există echipele multidisciplinare necesare şi specializate în îngrijirea pacienţilor cu AMS.*

**#M11**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 341 cod (L01EE04): DCI SELUMETINIB***

***I. Indicaţie***

*Selumetinib în monoterapie este indicat la copii şi adolescenţi cu vârsta de 3 ani şi peste, pentru tratamentul neurofibroamelor plexiforme (NP) simptomatice sau cu risc de morbiditate importantă, inoperabile, din neurofibromatoza de tip 1 (NF1).*

***II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament***

***1. Criterii de includere:***

*- Copii şi adolescenţi cu vârste cuprinse între >/= 3 ani şi < 18 ani şi suprafaţa corporală >/= 0.55 m2 care sunt capabili să înghită întreaga capsulă.\**

*- Diagnostic de* ***neurofibrom plexiform (NP)****\*\* simptomatic sau cu risc de morbiditate importantă\*\*\* inoperabil\*\*\*\* din neurofibromatoza de tip 1 (NF1).*

*\* Înaintea recomandării medicamentului trebuie efectuat testul de deglutiţie.*

*\*\* Confirmarea histologică nu este necesară în prezenţa unei bune caracterizări clinice şi radiologice a formaţiunii, dar oricând există suspiciunea unei degenerări maligne a neurofibromului plexiform*

*\*\*\* Copii cu cel puţin o morbiditate legată de neurofibromul plexiform (durere, deformare, impotenţă funcţională)* ***SAU*** *copii fără morbiditate semnificativă clinic, însă prezentând neurofibroame cu risc de a dezvolta morbidităţi - leziunile cervicale şi de la nivelul extremităţii cefalice, care pot compromite căile aeriene, vasele mari de la acest nivel, leziunile paraspinale care pot produce mielopatii, leziunile de plexuri brahiale sau lombare care pot produce compresiuni ale rădăcinilor nervoase şi afectare funcţională, leziunile care produc deformări semnificative (leziunile orbitale) sau care pot fi desfigurante, leziunile extremităţilor care produc hipertrofia membrelor şi impotenţa funcţională, leziuni care pot deveni dureroase.*

*\*\*\*\* Prezenţa unui neurofibrom inoperabil este definită ca un NP care nu poate fi complet excizat chirurgical fără risc de morbiditate substanţială.*

*Notă.*

*Înaintea iniţierii tratamentului:*

*- Pacienţii trebuie să nu prezinte boli sistemice severe necontrolate*

*- Pacienţii trebuie să aibă funcţie cardiacă normală (fracţia de ejecţie peste limita inferioară acceptată a valorilor normale (LIN)) şi să nu fi avut boală cardiacă în antecedente (cu afectarea FEVS sau cu insuficienţă cardiacă), iar valorile tensiunii arteriale să fie normale pentru vârstă*

*- Pacienţii trebuie să aibă numărul de neutrofile peste 1000/µl, numărul de trombocite peste 100.000/µl şi nivelul hemoglobinei peste 9 g/dl*

*- Pacienţii trebuie să aibă nivelul TGO până în 1,5 x limita superioară a normalului şi bilirubina până în 1,5 x limita superioară a normalului, cu excepţia persoanelor diagnosticate cu sindrom Gilbert*

*- Pacienţii trebuie să aibă o rată de filtrare glomerulară peste 60 ml/min/1,73 m2 sau un nivel normal de creatinină conform vârstei (Tabel 1).*

*Tabel 1 - Nivelul normal al creatininei serice conform vârstei*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Vârstă | Nivelul seric maxim|*

*| | al creatininei |*

*| | (mg/dl) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Sub 5 ani | 0,8 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 5 - 10 ani | 1 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 10 - 15 ani | 1,2 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Peste 15 ani| 1,5 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*- Pacienţii de vârstă fertilă sunt sfătuiţi să folosească metode contraceptive*

*- Pacientele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să aibă test de sarcină negativ la iniţiere şi la controalele ulterioare*

*- Pacienţii şi aparţinătorii legali trebuie să semneze consimţământul informat privind administrarea medicamentului, criteriile de includere, excludere şi oprire a tratamentului, precum şi acceptul de a se prezenta periodic la evaluările standardizate pe parcursul perioadei în care se administrează tratamentul.*

***2. Criterii de excludere:***

*- Refuzul pacienţilor şi aparţinătorilor legali de a semna consimţământul informat privind administrarea medicamentului, criteriile de includere, excludere şi oprire a tratamentului, precum şi lipsa acceptului de a se prezenta periodic la evaluările standardizate pe parcursul perioadei în care se administrează tratamentul.*

*- Selumetinib nu trebuie administrat pacienţilor care nu pot sau nu vor să înghită capsula întreagă*

*- Insuficienţă cardiacă grad III - IV NYHA*

*- Insuficienţă hepatică severă*

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi în RCP*

*- Boală sistemică severă sau necontrolată (instabilă sau necompensată respiratorie, cardiacă, hepatică, renală, infecţie activă inclusiv hepatita B, C, HIV, diateze hemoragice active sau transplant renal*

*- Vârstă fertilă şi nu se folosesc mijloace contraceptive*

*- Sarcină sau alăptare*

*- Tratament radioterapic, chimioterapic, imunologic, biologic sau tratament hormonal direcţionat împotriva tumorii*

*- Gliom de nerv optic sau alte neoplazii ce necesită sau urmează deja tratament cu chimioterapie sau radioterapie*

*- Necesitatea efectuării unei intervenţii chirurgicale elective pentru neurofibrom plexiform în primele 3 luni de la iniţierea tratamentului*

*- Afecţiuni oftalmologice precum detaşare a epiteliului pigmentar retinian (RPED), retinopatie seroasă centrală (CSR) în prezent sau în antecedente, sau dacă presiunea intraoculară a venei retiniene (PIO) este în afara limitelor normale pentru copii sau glaucom necontrolat (indiferent de PIO).*

*- Greaţă refractară şi vărsături, boli gastrointestinale cronice (de exemplu, boală inflamatorie intestinală) sau rezecţie intestinală semnificativă care ar afecta negativ absorbţia sau biodisponibilitatea medicamentului administrat oral.*

*- Contraindicaţii de efectuare a imagisticii RMN sau cei care au proteze ortopedice sau dentare ce ar interfera cu evaluarea volumetrică a neurofibromului plexiform prin imagistică RMN*

***III. Tratament***

***1. Administrare:***

*- Selumetinib este un preparat sub formă de capsule, în 2 concentraţii: capsule de 10 mg şi capsule de 25 mg. Se administrează oral de două ori pe zi (aproximativ la 12 ore), cu post complet 2 ore înainte şi o oră după administrare.*

*- Doza recomandată de Selumetinib în monoterapie este de 25 mg/m2 din aria suprafeţei corporale. Doza va fi rotunjită la cea mai apropiată valoare ca multiplu de 5 mg sau de 10 mg care se poate obţine (până la doza maximă de 50 mg administrată o dată). Capsulele de Selumetinib de concentraţii diferite pot fi combinate pentru a obţine doza necesară (Tabelul 2).*

*Tabelul 2 - Doza recomandată în funcţie de suprafaţa corporală\**

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 0,55 - 0,69 m2| 20 mg dimineaţa şi |*

*| | 10 mg seara |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 0,70 - 0,89 m2| 20 mg de două ori/zi |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 0,90 - 1,09 m2| 25 mg de două ori/zi |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1,10 - 1,29 m2| 30 mg de două ori/zi |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1,30 - 1,49 m2| 35 mg de două ori/zi |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1,50 - 1,69 m2| 40 mg de două ori/zi |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1,70 - 1,89 m2| 45 mg de două ori/zi |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| >/= 1,90 m2 | 50 mg de două ori/zi |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \* Doza recomandată pentru pacienţii cu|*

*| suprafaţă corporală mai mică de |*

*| 0,55 m2 nu a fost stabilită. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***2. Perioada de tratament:***

*Tratamentul cu Selumetinib trebuie continuat atât timp cât este observat beneficiul clinic sau până la progresia NP sau până la apariţia unei toxicităţi intolerabile (peste Grad 2 - a se vedea Tabelul 3) Există date limitate la pacienţii cu vârsta peste 18 ani, prin urmare, continuarea tratamentului la adulţi trebuie să se bazeze pe beneficiile şi riscurile individuale ale pacienţilor, conform evaluării medicului.*

***3. Doză omisă.*** *Dacă este omisă o doză de Selumetinib, aceasta trebuie administrată numai dacă au rămas mai mult de 6 ore până la următoarea doză stabilită.*

***4. Vărsături.*** *Dacă apar vărsături după administrarea Selumetinib, nu trebuie să se utilizeze o doză suplimentară. Pacientul trebuie să continue cu următoarea doză stabilită.*

***5. Modificarea dozei***

*Întreruperea şi/sau reducerea dozei sau oprirea permanentă a administrării selumetinib pot fi necesare pe baza siguranţei şi a tolerabilităţii individuale. Reducerile recomandate ale dozelor sunt prezentate în Tabelul 3 şi pot necesita divizarea dozei zilnice în două administrări de concentraţii diferite sau administrarea tratamentului ca doză zilnică unică.*

*Tabelul 3 - Recomandările privind reducerea dozelor în cazul reacţiilor adverse*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Aria suprafeţei****|* ***Doza iniţială de****|* ***Prima reducere*** *|* ***A doua reducere****|*

*|* ***corporale*** *|* ***Selumetinib****\*a |* ***a dozei*** *|* ***a dozei*** *|*

*| |* ***(mg/de două ori*** *|* ***(mg/doză)*** *|* ***(mg/doză)\*b*** *|*

*| |* ***pe zi)*** *|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | |****Dimineaţa*** *|****Seara****|****Dimineaţa*** *|****Seara****|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|*

*| 0,55 - 0,69 m2| 20 mg dimineaţa | 10 | 10 | 10 o dată/zi |*

*| | şi | | | |*

*| | 10 mg seara | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 0,70 - 0,89 m2| 20 | 20 | 10 | 10 | 10 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|*

*| 0,90 - 1,09 m2| 25 | 25 | 10 | 10 | 10 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|*

*| 1,10 - 1,29 m2| 30 | 25 | 20 | 20 | 10 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|*

*| 1,30 - 1,49 m2| 35 | 25 | 25 | 25 | 10 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|*

*| 1,50 - 1,69 m2| 40 | 30 | 30 | 25 | 20 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|*

*| 1,70 - 1,89 m2| 45 | 35 | 30 | 25 | 20 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|*

*| >/= 1,90 m2 | 50 | 35 | 35 | 25 | 25 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|*

*\*a. În funcţie de suprafaţa corporală, conform Tabelului 2.*

*\*b. Se întrerupe permanent tratamentul la pacienţii care nu pot tolera Selumetinib după două reduceri de doză.*

*Modificările dozei pentru controlul reacţiilor adverse asociate cu acest medicament sunt prezentate în Tabelul 4.*

*Tabelul 4 - Recomandări privind modificarea dozelor în cazul reacţiilor adverse*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Grad CTCAE\* | Modificarea recomandată a dozei |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Grad 1 sau 2 (tolerabile | Se continuă tratamentul şi se |*

*| - pot fi controlate cu | monitorizează conform indicaţiilor |*

*| tratament de suport) | clinice |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Grad 2 (intolerabile - | Se întrerupe tratamentul până toxicitatea|*

*| nu pot fi controlate cu | este de grad 0 sau 1 şi se reduce doza |*

*| tratament de suport) sau | cu un nivel la reluarea tratamentului |*

*| | (vezi Tabelul 3) |*

*| | |*

*| Grad 3 | Se întrerupe tratamentul până toxicitatea|*

*| | este de grad 0 sau 1 şi se reduce doza cu|*

*| | un nivel la reluarea tratamentului (vezi |*

*| | Tabelul 3). |*

*| | |*

*| Grad 4 | Se ia în considerare oprirea |*

*| | tratamentului |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\* Criterii de terminologie comună pentru evenimente adverse (CTCAE)*

***Modificările dozei în cazul reducerii fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS):*** *În situaţiile asimptomatice cu reducerea FEVS cu >/= 10 puncte procentuale faţă de momentul iniţial şi sub limita inferioară acceptată a valorilor normale (LIN), tratamentul cu selumetinib trebuie întrerupt până la rezolvare. După rezolvare, doza de selumetinib trebuie redusă cu un nivel la reluarea tratamentului (vezi Tabelul 3).*

*La pacienţii cu reducere FEVS simptomatică sau reducere FEVS de grad 3 sau 4, tratamentul cu selumetinib trebuie întrerupt şi trebuie efectuat imediat un consult cardiologic.*

***Modificările dozei în cazul toxicităţii oculare:*** *Tratamentul cu selumetinib trebuie întrerupt la pacienţii diagnosticaţi cu detaşare a epiteliului pigmentar retinian (DEPR) sau retinopatie seroasă centrală (RSC) cu acuitate vizuală redusă, până la rezolvare; se reduce doza de selumetinib cu un nivel la reluarea terapiei (vezi Tabelul 3). La pacienţii diagnosticaţi cu DEPR sau RSC fără acuitate vizuală redusă, evaluarea oftalmologică trebuie făcută la interval de 3 săptămâni până la rezolvare.*

*La pacienţii diagnosticaţi cu ocluzie venoasă retiniană (OVR), tratamentul cu selumetinib trebuie oprit permanent.*

***Ajustarea dozei pentru administrarea concomitentă cu inhibitori CYP3A4 sau CYP2C19***

*Utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici sau moderaţi ai CYP3A4 sau CYP2C19 nu este recomandată şi trebuie luaţi în considerare agenţi alternativi. Dacă un inhibitor puternic sau moderat al CYP3A4 sau CYP2C19 trebuie administrat concomitent, reducerea recomandată a dozei de Selumetinib este după cum urmează: dacă un pacient utilizează în prezent 25 mg/m2 de două ori/zi, doza se reduce la 20 mg/m2 de două ori/zi. Dacă un pacient utilizează în prezent 20 mg/m2 de două ori/zi, doza se reduce la 15 mg/m2 de două ori/zi (Tabelul 5).*

*Tabelul 5 - Doza recomandată pentru a obţine un nivel de 20 mg/m2 sau 15 mg/m2 de două ori/zi*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Aria suprafeţei| 20 mg/m2 | 15 mg/m2 |*

*| corporale | de două ori pe zi| de două ori pe zi|*

*| | (mg/doză) | (mg/doză) |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Dimineaţa |Seara | Dimineaţa |Seara |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 0,55 - 0,69 m2| 10 | 10 | 10 mg o dată/zi |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 0,70 - 0,89 m2| 20 | 10 | 10 | 10 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 0,90 - 1,09 m2| 20 | 20 | 20 | 10 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 1,10 - 1,29 m2| 25 | 25 | 25 | 10 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 1,30 - 1,49 m2| 30 | 25 | 25 | 20 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 1,50 - 1,69 m2| 35 | 30 | 25 | 25 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| 1,70 - 1,89 m2| 35 | 35 | 30 | 25 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| >/= 1,90 m2 | 40 | 40 | 30 | 30 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

***Modificarea dozei în caz de Insuficienţă hepatică.*** *Pe baza studiilor clinice nu este recomandată ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Doza de iniţiere trebuie redusă la 20 mg/m2 suprafaţă corporală, de două ori pe zi la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (vezi Tabelul 5). Administrarea Selumetinib este contraindicată la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.*

***Modificările dozei în caz de Insuficienţă renală.*** *Pe baza studiilor clinice se anticipează că insuficienţa renală nu va avea o influenţă importantă asupra expunerii la selumetinib, de aceea nu este recomandată ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă sau la pacienţii cu afecţiune renală în stadiu terminal (ARST).*

***Creşterea nivelului creatinkinazei serice (CK)*** *este de obicei asimptomatică sau poate să asocieze mialgii şi nu impune modificări ale dozelor de tratament.*

***Modificările dozei în caz de reacţii adverse dependente de doză***

*Dacă pacientul experimentează o reacţie adversă dependent de doză se va întrerupe medicaţia. Dacă la 21 de zile de la întreruperea tratamentului la reevaluare respectiva reacţie adversă este reclasificată ca fiind cel mult de gradul 1 (vezi Tabel 4) se poate relua administrarea medicaţiei, dar doza va fi scăzută cu 20%. Dacă la 21 de zile de la întreruperea tratamentului se constată persistenţa reacţiilor adverse constatate, tratamentul este oprit definitiv. Dacă sub doza redusă se constată reapariţia reacţiilor adverse documentate anterior tratamentul este oprit definitiv. Pacientul va rămâne sub monitorizare până la rezoluţia totală a reacţiilor adverse.*

***IV. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare:***

*a) Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat*

*Erupţia cutanată tranzitorie (inclusiv maculopapulară şi acneiformă), paronichia (panariţiu) şi modificări ale firului de păr au fost raportate foarte frecvent în studiul clinic pivot. Erupţia cutanată tranzitorie pustulară, modificări ale culorii părului şi xerodermia au fost mai frecvent observate la copiii mai mici (vârsta cuprinsă între 3 - 11 ani), iar erupţia cutanată tranzitorie acneiformă a fost observată mai frecvent la copii după instalarea pubertăţii (vârsta cuprinsă între 12 - 16 ani).*

*b) Administrare suplimentară de vitamina E*

*Capsulele de Selumetinib conţin vitamina E: cele de 10 mg conţin 32 mg de vitamina E sub forma excipientului D-alfa tocoferil polietilenglicol 1000 succinat (TPGS), iar cele de 25 mg conţin 36 mg. Dozele mari de vitamina E pot creşte riscul de hemoragie la pacienţii care utilizează concomitent anticoagulante sau antiagregante plachetare (de exemplu, warfarină sau acid acetilsalicilic). Din acest motiv nu se recomandă administrarea de vitamina E concomitent cu Selumetinib. Evaluările tratamentului cu anticoagulante, inclusiv raportul internaţional normalizat sau timpul de protrombină, trebuie efectuate mai frecvent pentru a detecta momentul în care sunt necesare modificările dozei de anticoagulant sau antiagregant plachetar.*

*c) Risc de sufocare*

*Selumetinib este disponibil sub formă de capsule care trebuie înghiţite întregi. Unii pacienţi, mai ales copiii cu vârsta < 6 ani, pot prezenta risc de sufocare cu capsula, din motive de dezvoltare, anatomice sau psihologice. Prin urmare, selumetinib nu trebuie administrat pacienţilor care nu pot sau nu vor să înghită capsula întreagă.*

*d) Femei aflate la vârsta fertilă*

*Nu există date privind utilizarea selumetinib la femeile gravide. Selumetinib nu este recomandat în timpul sarcinii şi nici femeilor aflate la vârstă fertilă care nu utilizează metode contraceptive. Dacă o pacientă sau partenera unui pacient care utilizează Selumetinib rămâne gravidă, aceasta trebuie informată despre riscul potenţial pentru făt.*

*e) Interacţiuni medicamentoase:*

*- Evaluarea tratamentului anticoagulant trebuie efectuat mai frecvent la pacienţii care utilizează concomitent medicamente anticoagulante sau antiagregante plachetare*

*- Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, claritromicină, suc de grapefruit, ketoconazol pe cale orală) sau CYP2C19 (de exemplu, ticlopidină) trebuie evitată. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, pacienţii trebuie monitorizaţi atent pentru evenimente adverse şi doza de selumetinib trebuie redusă.*

*- Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt inhibitori moderaţi ai CYP3A4 (de exemplu, eritromicină şi fluconazol) şi CYP2C19 (de exemplu, omeprazol) trebuie evitată. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, pacienţii trebuie monitorizaţi atent pentru evenimente adverse şi doza de selumetinib trebuie redusă.*

*- În cazul pacienţilor de sex feminin trebuie efectuat un test de sarcină înainte de iniţierea tratamentului şi oricând există suspiciunea unei posibile sarcini.*

*- Administrarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, fenitoină, rifampicină, carbamazepină, sunătoare) sau inductori moderaţi ai CYP3A4 cu Selumetinib trebuie evitată.*

*- Efectul selumetinib asupra expunerii la contraceptive orale nu a fost evaluat. Prin urmare, utilizarea unei metode contraceptive suplimentare trebuie recomandată persoanelor de sex feminine care utilizează contraceptive hormonale.*

***V. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice***

*Se va efectua în centrul în care s-a iniţiat tratamentul, conform anexei 1*

***VI. Întreruperea tratamentului:***

*Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată de către medicul prescriptor în funcţie de recomandările din RCP, astfel:*

*- Lipsa beneficiului clinic.*

*- Progresia sau reluarea progresiei neurofibromului plexiform obiectivată de către medicul prescriptor.*

*- Apariţia unei toxicităţi inacceptabile la medicament.*

*- Reducere a fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS) simptomatică sau reducere FEVS de grad 3 sau 4 (tratamentul cu selumetinib trebuie întrerupt şi trebuie efectuat imediat un consult cardiologic).*

*- Apariţia valorilor anormale ale analizelor de laborator pentru funcţia hepatică trebuie controlată prin întreruperea sau reducerea dozei sau oprirea tratamentului.*

*- Diagnostic de detaşare a epiteliului pigmentar retinian (DEPR) sau retinopatie seroasă centrală (RSC) cu acuitate vizuală redusă (se întrerupe până la rezolvare; se reduce doza de selumetinib cu un nivel la reluarea terapiei).*

*- Dacă se stabileşte diagnosticul de OVR (ocluzie venoasă retiniană), tratamentul cu Selumetinib trebuie oprit permanent.*

*- La pacienţii care nu tolerează Selumetinib după 2 reduceri ale dozelor.*

*- Dacă pacientul decide că vrea să întrerupă tratamentul este liber să o facă, fără a afecta deciziile terapeutice ulterioare*

*- Toxicitate care nu poate fi gestionată, evaluată de către medicul prescriptor*

*- Sarcina*

*- Lipsa de complianţă a pacientului care duce la urmărirea inconstantă, pierderea legăturii cu pacientul, în ciuda eforturilor medicului.*

***VII. Prescriptori***

*Decizia de tratament trebuie să fie bazată pe evaluarea individualizată a pacientului cu privire la beneficiile terapiei în raport cu riscurile potenţiale, realizată într-un centru cu experienţă pentru diagnosticarea, tratarea şi monitorizarea neurofibromatozei 1 (NF1).*

*Tratamentul cu Selumetinib trebuie* ***iniţiat*** *în condiţiile în care se pot îndeplini toate nevoile de evaluare bazală şi de urmărire periodică, fiind* ***asumat de către minim 2 membri ai echipei multidisciplinare formate din: medic neurolog pediatru, medic oncolog pediatru şi medic genetică medicală****.*

***Continuarea*** *tratamentului se poate face de către un* ***medic din specialitatea: neurologie pediatrică, oncologie pediatrică, genetică medicală şi pediatrie sau de medici în specialitatea neurologie, oncologie genetică medicală pentru pacienţii adulţi la care se continuă tratamentul (vezi cap. III pct. 2)****.*

**#M11**

ANEXA 1

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|Monitorizare\*|La iniţierea|Lunar (în|Ulterior |La |Investigaţii|*

*| |tratamentu- |primele |la |fiecare 6|efectuate |*

*| |lui |3 luni de|fiecare |luni (din|anual |*

*| | |la |3 luni |al doilea| |*

*| | |iniţiere)|(pe |an de la | |*

*| | | |durata |iniţiere)| |*

*| | | |primului | | |*

*| | | |an de la | | |*

*| | | |iniţiere)| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|****Examen clinic****| X | X | X | X | |*

*|Examen clinic| | | | | |*

*|general, | | | | | |*

*|neurologic, | | | | | |*

*|oncologic | | | | | |*

*|Parametri de | | | | | |*

*|creştere: | | | | | |*

*|talia, | | | | | |*

*|greutatea, | | | | | |*

*|perimetrul | | | | | |*

*|cranian, | | | | | |*

*|suprafaţa | | | | | |*

*|corporală | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|****Analize de*** *| X | X\*\* | X | X | |*

*|****laborator*** *| | | | | |*

*|Hemo- | | | | | |*

*|leucograma | | | | | |*

*|Frotiu de | | | | | |*

*|sânge | | | | | |*

*|periferic şi | | | | | |*

*|reticulocite | | | | | |*

*|Transaminaze | | | | | |*

*|(TGO, TGP, | | | | | |*

*|GGT) | | | | | |*

*|Bilirubină | | | | | |*

*|totală, | | | | | |*

*|directă, | | | | | |*

*|indirectă | | | | | |*

*|Fosfataza | | | | | |*

*|alcalină | | | | | |*

*|Proteinele | | | | | |*

*|totale | | | | | |*

*|Albumină | | | | | |*

*|Profil | | | | | |*

*|coagulare | | | | | |*

*|Uree | | | | | |*

*|Creatinină | | | | | |*

*|Acid uric | | | | | |*

*|Ionogramă | | | | | |*

*|Dozarea CK | | | | | |*

*|totală şi | | | | | |*

*|fracţiuni | | | | | |*

*|Examenul | | | | | |*

*|sumar de | | | | | |*

*|urină | | | | | |*

*|Test de | | | | | |*

*|sarcină la | | | | | |*

*|adolescentele| | | | | |*

*|active sexual| | | | | |*

*|care nu | | | | | |*

*|folosesc | | | | | |*

*|contraceptive| | | | | |*

*|Serologia | X | | | X (la | |*

*|pentru HIV, | | | | fiecare | |*

*|HVB, HVC | | | | 6 luni) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|****Evaluare*** *| | | | | |*

*|****cardiologică*** *| | | | | |*

*|Eco- | X | | X | X\*\*\* | |*

*|cardiografia | | | | | |*

*|cu calcularea| | | | | |*

*|FEVS | | | | | |*

*|Electro- | X | X | X | X | |*

*|cardiograma | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|****Evaluarea*** *| X | | | | X\*\*\*\* |*

*|****oftalmologică****| | | | | |*

*|Acuitate | | | | | |*

*|vizuală | | | | | |*

*|Examenul | | | | | |*

*|fundului de | | | | | |*

*|ochi | | | | | |*

*|Câmp vizual | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|****Imagistică*** *| | | | | |*

*|(Imagerie | X | | | X | X (maxim |*

*|prin | | | | | la 2 ani) |*

*|rezonanţă | | | | | |*

*|magnetică = | | | | | |*

*|IRM 1,5T) | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\* se poate realiza oricând apar reacţii adverse sau se suspicionează lipsa răspunsului terapeutic*

*\*\* lunar în primele 6 luni de tratament*

*\*\*\* la 3 - 6 săptămâni, până la normalizarea funcţiei cardiace dacă tratamentul se întrerupe datorită scăderii fracţiei de ejecţie ca urmare a administrării de Selumetinib*

*\*\*\*\* anual dacă nu raportează tulburări vizuale nou apărute/la intervale de 3 săptămâni, până la rezolvare la pacienţii diagnosticaţi cu DEPR sau RSC fără acuitate vizuală redusă/dacă se constată detaşarea epiteliului pigmentar asociată administrării de Selumetinib, se va întrerupe tratamentul şi pacientul va face un examen OCT din 3 în 3 săptămâni, până se constată normalizarea aspectului imagistic.*

**#M12**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 342 cod (B02BD02): DCI TUROCTOCOG ALFA PEGOL***

***I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:***

***1. Hemofilia A este o afecţiune hemoragică congenitală transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorilor de coagulare VIII.***

*În funcţie de nivelul seric al factorului de coagulare, se descriu 3 forme de severitate ale hemofiliei A:*

*- forma uşoară, cantitatea de factor de coagulare este 5% - 40% (0,05 - 0,40 UI/ml)*

*- forma moderată, cantitatea de factor de coagulare cuprinsă între 1 - 5% (0,01 - 0,05 UI/ml)*

*- forma severă, cantitatea factor de coagulare < 1% din normal (< 0,01 UI/ml).*

*Conform datelor Federaţiei Mondiale de Hemofilie (WFH) şi ale Consorţiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferenţe notabile ale incidenţei hemofiliei congenitale, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic. Prevalenţa bolii este de aproximativ 25 de cazuri la 100.000 persoane de sex masculin, respectiv 1 bolnav la 10.000 persoane din populaţia totală. În medie, 80 - 85% din cazuri sunt reprezentate de hemofilia A, iar proporţia formelor severe (nivelul FVIII < 1%) este de 50 - 70%.i*

***2. Manifestările hemoragice:***

*Fenotipul caracteristic al hemofiliei constă în tendinţa la hemoragii spontane sau provocate în funcţie de severitatea deficitului de factor de coagulare (Tabele 1, 2 şi 3).*

***Tabel nr. 1: Corelaţia dintre severitatea episoadelor hemoragice şi nivelul factorului de coagulare***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Severitatea Hemofiliei | Caracteristicile sângerării |*

*| (nivelul factorului VIII | |*

*| în procente) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Severă (F VIII < 1%) | Hemoragii frecvente, spontane mai ales la|*

*| | nivelul articulaţiilor şi muşchilor, în |*

*| | general fără o cauză precizată |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Moderată (F VIII 1 - 5%) | Rar hemoragiile pot apărea spontan; |*

*| | hemoragii grave prelungite în urma |*

*| | traumatismelor sau intervenţiilor |*

*| | chirurgicale |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Uşoară (F VIII 5 - 40%) | Hemoragii severe şi prelungite în cazul |*

*| | traumatismelor majore sau intervenţiilor |*

*| | chirurgicale |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Tabel nr. 2: Frecvenţa episoadelor hemoragice în funcţie de localizare***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Localizarea hemoragiilor | Frecvenţa (%) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Hemartroze | 70 - 80 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Hemoragii musculare | 10 - 20 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Alte hemoragii majore | 5 - 10 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Hemoragii SNC | < 5 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Tabel nr. 3: În funcţie de localizare, hemoragiile pot fi severe sau care pun viaţa în pericol***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Hemoragii severe | Hemoragii care pun viaţa în pericol|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Articulaţii | Cerebrale (SNC) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Musculatura şi ţesuturile moi | Gastrointestinale (GI) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Bucale/nazale/intestinale | Gât/faringe |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Hematurie | Traumatisme severe |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***3. Protocol de diagnostic iniţial al hemofiliei congenitale:***

*Diagnosticul*

*Suspiciunea de diagnostic*

*- anamneza (manifestări hemoragice caracteristice, ancheta familială - arborele genealogic);*

*- diagnostic activ la copiii de sex masculin din familiile cu hemofilie (arborele genealogic);*

*- circa 50% din cazurile nou diagnosticate nu au antecedente familiale (forme sporadice).*

*Confirmarea diagnosticului şi precizarea tipului de hemofilie*

*- timp parţial de tromboplastină activat (TPTA);*

*- timp de consum de protrombină;*

*- timpul de coagulare global, timpul Howell cu valori frecvent normale în formele non-severe şi nefiind indicate ca teste screening (tabel nr. 4);*

*- corecţia timpului de consum de protrombină sau a TPTA cu plasmă proaspătă, ser vechi şi plasmă absorbită pe sulfat de bariu;*

*- determinarea concentraţiei plasmatice a factorului VIII/IX - prin metodă coagulometrică sau cromogenică.*

***Tabel nr. 4 - Interpretarea testului screening***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Diagnostic posibil | TP | TPTA | Timp de | Nr. |*

*| | | | sângerare | Trombocite |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Normal | Normal | Normal | Normal | Normal |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Hemofilie A sau B | Normal | Prelungit | Normal | Normal |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Boala von Willebrand| Normal | Normal sau | Normal sau | Normal sau |*

*| | | Prelungit | Prelungit | Redus |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Defect de trombocite| Normal | Normal | Normal sau | Normal sau |*

*| | | | Prelungit | Redus |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Precizarea formei de severitate a hemofiliei*** *- determinarea concentraţiei plasmatice a factorului VIII/IX prin metodă coagulometrică sau cromogenică.*

***Identificarea inhibitorilor*** *- determinarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX, testul cel mai accesibil fiind testul Bethesda, testul de recovery şi stabilirea timpului de înjumătăţire a FVIII şi FIX.*

***II. INDICAŢII TERAPEUTICE:***

***Tratamentul şi profilaxia sângerărilor la pacienţii cu vârsta de 12 ani şi peste, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII) - face obiectul unui contract cost-volum***

*Substanţa activă turoctocog alfa pegol este un conjugat covalent al proteinei turoctocog alfa cu polietilenglicol (PEG) 40 kDa. Factorul uman VIII, produs prin tehnologie ADN recombinant dintr-o linie celulară ovariană de hamster chinezesc (OHC) şi nu se utilizează aditivi de origine umană sau animală în cultura celulară, purificarea, conjugarea sau formularea turoctocog alfa pegol. Turoctocog alfa pegol este un medicament de tip factor VIII uman recombinant (rFVIII) purificat, cu 40 kDa polietilenglicol (PEG) conjugat la proteină. PEG este ataşat de glicanul legat de O din domeniul B trunchiat al rFVIII (turoctocog alfa). Mecanismul de acţiune al turoctocog alfa pegol se bazează pe înlocuirea factorului VIII deficitar sau absent la pacienţii cu hemofilie A. Atunci când turoctocog alfa pegol este activat de trombină la locul leziunii, domeniul B care conţine fragmentul PEG şi regiunea a3 sunt scindate, generând astfel factorul VIII (rFVIIIa) recombinant activat care este similar structurii factorului VIIIa endogen.*

***III. CRITERII PENTRU INCLUDEREA UNUI PACIENT ÎN TRATAMENT:***

***1. Criterii de includere în tratament:***

*- Pacienţii cu vârsta de 12 ani şi peste, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII) indiferent de formă (uşoară, moderată sau severă).*

***2. Criterii de excludere:***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi: Clorură de sodiu, L-Histidină, Zahăr, Polisorbat 80, L-Metionină, Clorură de calciu dihidrat, Hidroxid de sodiu, Acid clorhidric;*

*- Reacţii alergice cunoscute la proteine de hamster;*

*- Pacienţii cu vârsta de sub 12 ani.*

***IV. PROTOCOL DE TRATAMENT AL HEMOFILIEI A CONGENITALE CU TUROCTOCOG ALFA PEGOL (doze, ajustarea dozelor, perioada de tratament):***

***1. Doze***

*Doza, intervalul de administrare şi durata terapiei de substituţie depind de severitatea deficitului de factor VIII, de locul şi de intensitatea sângerării, de nivelul activităţii vizate a factorului VIII şi de starea clinică a pacientului. Numărul de unităţi de factor VIII administrat este exprimat în unităţi internaţionale (UI), stabilite conform standardului actual al concentraţiei stabilit de OMS privind medicamentele care conţin factor VIII. Activitatea plasmatică a factorului VIII este exprimată fie ca procent (raportat la valoarea plasmatică normală la om), fie, de preferinţă, în unităţi internaţionale pe dl (raportat la standardul internaţional actual privind nivelul de factor VIII în plasmă).*

*O unitate internaţională (UI) a activităţii factorului VIII este echivalentă cu cantitatea de factor VIII dintr-un ml de plasmă umană normală.*

***2. Mod de administrare***

*Turoctocog alfa pegol este pentru administrare intravenoasă.*

*Turoctocog alfa pegol trebuie administrat prin injecţie intravenoasă (timp de aproximativ 2 minute) după reconstituirea pulberii cu 4 ml din solventul furnizat (clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluţie injectabilă).*

***3. Tratamentul profilactic continuu sau intermitent:***

*- Tratamentul profilactic continuu definit ca intenţia de tratament pentru 52 de săptămâni pe an şi un minim de administrări definit a priori pentru cel puţin 45 săptămâni (85%) pe an;*

*- Tratamentul profilactic intermitent definit ca tratament administrat pentru prevenirea sângerărilor pe o perioadă de timp care nu depăşeşte 20 de săptămâni consecutive într-un an sau între 20 - 45 de săptămâni în cazurile selectate şi bine documentate.*

*În cazul profilaxiei, doza recomandată este de* ***50 UI de turoctocog alfa pegol per kg greutate corporală la fiecare 4 zile****. Dozele şi intervalele dintre administrări pot fi ajustate în funcţie de valorile FVIII obţinute şi de tendinţa de sângerare individuală.*

*Doza la adolescenţi (12 ani şi peste) este aceeaşi cu cea pentru adulţi.*

***4. Tratamentul la nevoie "ON DEMAND":***

*Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe observaţia empirică că 1 UI de factor VIII pe kg greutate corporală creşte activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl.*

*Doza necesară este determinată pe baza următoarei formule:*

***Unităţi internaţionale (UI) necesare = greutatea corporală (kg) x creşterea dorită de factor VIII (%) x 0,5***

*Cantitatea administrată şi frecvenţa de administrare trebuie ajustate întotdeauna în scopul maximizării eficacităţii clinice, pentru fiecare pacient în parte.*

*În cazul următoarelor evenimente hemoragice, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub nivelul precizat de activitate în plasmă (în % faţă de normal sau în UI/dl) în perioada corespunzătoare.*

*Pentru tratamentul sângerărilor, se poate administra o doză unică maximă de turoctocog alfa pegol de 75 UI/kg şi o doză totală maximă de 200 UI/kg/24 ore.*

*Datele din Tabelul nr. 5 de mai jos pot fi utilizate ca ghid pentru stabilirea schemei terapeutice în episoadele de sângerare:*

***Tabel nr. 5 - Recomandări privind tratamentul episoadelor hemoragice cu turoctocog alfa pegol***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Intensitatea hemoragiei*** *|* ***Nivelul*** *|* ***Frecvenţa*** *|* ***Durata*** *|*

*| |* ***necesar de*** *|* ***dozelor*** *|* ***terapiei*** *|*

*| |* ***activitate*** *|* ***(ore)*** *| |*

*| |* ***al*** *| | |*

*| |* ***factorului*** *| | |*

*| |* ***VIII (UI/dl*** *| | |*

*| |* ***sau % din*** *| | |*

*| |* ***cantitatea*** *| | |*

*| |* ***normală)a*** *| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Uşoară*** *| 20 - 40 | 12 - 24 | Până la |*

*| Hemartroză incipientă, | | | eliminarea|*

*| sângerări musculare uşoare sau| | | hemoragiei|*

*| sângerări uşoare la nivelul | | | |*

*| cavităţii bucale | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Moderată*** *| 30 - 60 | 12 - 24 | Până la |*

*| Hemartroză extinsă, sângerări | | | eliminarea|*

*| musculare, hematom | | | hemoragiei|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Hemoragii severe sau*** *| 60 - 100 | 8 - 24 | Până la |*

*|* ***ameninţătoare de viaţă*** *| | | eliminarea|*

*| | | | riscului |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*a Doza necesară se stabileşte cu ajutorul formulei următoare:*

*Număr de unităţi necesare (UI) = greutatea corporală (kg) x creşterea necesară a nivelului de factor VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg per UI/dl).*

*Doza şi intervalul de administrare pentru o intervenţie chirurgicală depind de procedura şi practica locală. Se poate administra o doză unică maximă de turoctocog alfa pegol de 75 UI/kg şi o doză totală maximă de 200 UI/kg/24 ore. Frecvenţa dozelor şi durata terapiei trebuie ajustate întotdeauna individual în funcţie de răspunsul clinic individual.*

*Datele din Tabelul nr. 6 de mai jos pot fi utilizate ca ghid pentru stabilirea schemei terapeutice în intervenţiile chirurgicale:*

***Tabel nr. 6 - Recomandări privind administrarea turoctocog alfa pegol pentru managementul perioperator***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Tipul*** *|* ***Nivelul*** *|* ***Frecvenţa dozelor*** *|* ***Durata terapiei*** *|*

*|* ***procedurii*** *|* ***necesar de*** *|* ***(ore)*** *| |*

*|* ***chirurgicale*** *|* ***activitate al*** *| | |*

*| |* ***factorului*** *| | |*

*| |* ***VIII (%) (UI/*** *| | |*

*| |* ***dl)\*a)*** *| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Intervenţii*** *| 30 - 60 | Cu o oră înainte | O doză unică sau |*

*|* ***chirurgicale*** *| | de intervenţia | repetaţi injecţia|*

*|* ***minore*** *| | chirurgicală | la fiecare 24 de |*

*| Inclusiv | | Repetaţi după 24 | ore timp de cel |*

*| extracţii | | de ore dacă este | puţin o zi până |*

*| dentare | | necesar | la vindecare |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Intervenţii*** *| 80 - 100 (pre-| Cu o oră înainte | Repetaţi injecţia|*

*|* ***chirurgicale*** *| şi | de intervenţia | la fiecare 8 până|*

*|* ***majore*** *| postoperator) | chirurgicală | la 24 de ore, în |*

*| | | pentru a avea | funcţie de |*

*| | | activitatea | necesităţi, până |*

*| | | factorului VIII în| la vindecarea |*

*| | | intervalul ţintă | plăgii |*

*| | | Repetaţi la | Luaţi în |*

*| | | fiecare 8 până la | considerare |*

*| | | 24 de ore pentru a| continuarea |*

*| | | menţine | terapiei timp de |*

*| | | activitatea | încă 7 zile |*

*| | | factorului VIII în| pentru a menţine |*

*| | | intervalul ţintă | activitatea |*

*| | | | factorului VIII |*

*| | | | între 30% şi 60% |*

*| | | | (UI/dl) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*a) Doza necesară se stabileşte cu ajutorul formulei următoare:*

*Număr de unităţi necesare (UI) = greutatea corporală (kg) x creşterea necesară a nivelului de factor VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg per UI/dl).*

***Copii şi adolescenţi***

*- Doza la adolescenţi (12 ani şi peste) este aceeaşi cu cea pentru adulţi.*

*- La copiii cu vârsta sub 12 ani siguranţa pe termen lung nu a fost stabilită.*

***V. CONTRAINDICAŢII:***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

*- Reacţii alergice cunoscute la proteinele provenite de la hamster.*

***VI. REACŢII ADVERSE, ATENŢIONĂRI ŞI PRECAUŢII SPECIALE PENTRU UTILIZARE:***

*În cazuri rare au fost observate reacţii de hipersensibilitate sau alergice (care pot include angioedem, senzaţie de arsură şi de usturime la locul administrării în perfuzie, frisoane, înroşirea feţei, urticarie generalizată, cefalee, papule pruriginoase, hipotensiune arterială, letargie, greaţă, nelinişte, tahicardie, senzaţie de constricţie toracică, senzaţie de furnicături, vărsături, wheezing) şi pot evolua în unele situaţii la anafilaxie severă (inclusiv şoc).*

*Foarte rar s-a observat dezvoltarea de anticorpi împotriva proteinelor provenite de la hamster, însoţită de reacţii de hipersensibilitate.*

*Atenţionări şi precauţii:*

*- în cazul apariţiei simptomelor de hipersensibilitate, tratamentul trebuie întrerupt imediat;*

*- formarea anticorpilor neutralizanţi (inhibitori) faţă de factorul VIII este o complicaţie cunoscută în tratamentul pacienţilor cu hemofilie A. Riscul dezvoltării inhibitorilor este corelat cu severitatea afecţiunii, precum şi cu expunerea la factor VIII, acest risc fiind maxim în primele 50 de zile de expunere. Relevanţa clinică a dezvoltării inhibitorilor va depinde de titrul inhibitorilor, astfel: cazurile cu inhibitori în titru scăzut şi prezenţi în mod tranzitoriu sau cazurile cu inhibitori în titru scăzut şi prezenţi în mod constant prezintă un risc mai scăzut de apariţie a unui răspuns clinic insuficient, în comparaţie cu cazurile cu inhibitori în titru crescut.*

*- Acest medicament conţine 30,5 mg de sodiu per flacon reconstituit, echivalent cu 1,5% din aportul zilnic maxim recomandat de OMS de 2,0 g sodiu pentru un adult.*

*- nu există experienţă referitoare la utilizarea factorului VIII în timpul sarcinii şi alăptării. Prin urmare, factorul VIII nu trebuie utilizat în timpul sarcinii şi al alăptării decât dacă este clar indicat.*

***VII. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:***

*- monitorizarea clinică şi paraclinică la cel mult 3 luni a evenimentelor hemoragice cu orice localizare şi a statusului articular;*

*- determinarea corespunzătoare a valorilor de factor VIII pe durata tratamentului prin teste adecvate de laborator (testul pe substrat cromogenic, fie testul de coagulare într-o singură etapă), cu rol în stabilirea dozei care trebuie administrată şi a frecvenţei de repetare a perfuziilor.*

***VIII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI:***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă care include erupţie cutanată, urticarie generalizată, constricţie toracică, wheezing, hipotensiune arterială şi anafilaxie sau la oricare dintre excipienţi sau la proteinele de hamster.*

***IX. MEDICI PRESCRIPTORI:***

*Medici cu specialitatea hematologie, pediatrie sau medicină internă, cu atestare din partea unui serviciu de hematologie, pentru cazurile în care nu există medic pediatru sau hematolog, din unităţile sanitare prin care se derulează PNS hemofilie şi talasemie.*

**#M12**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 343 cod (L01FD04): DCI TRASTUZUMABUM DERUXTECANUM***

***I. Indicaţie*** *(face obiectul unui contract cost-volum):*

*Trastuzumab deruxtecan în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat HER2 pozitiv, cărora li s-au administrat anterior două sau mai multe scheme de tratament anti-HER2.*

*Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 124 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

***II. Criterii de includere:***

*- vârstă peste 18 ani;*

*- status de performanţa ECOG 0-2;*

*- Cancer mamar nerezecabil sau metastazat HER2 pozitiv (scor 3+ la IHC sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH)), care au primit anterior două sau mai multe scheme de tratament anti-HER2.*

***III. Criterii de excludere/contraindicaţii***

*- Sarcină/alăptare;*

*- Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*- Boala pulmonară interstiţială/pneumonită*

*- Metastaze cerebrale netratate anterior sau simptomatice (instabile din punct de vedere clinic - la aprecierea medicului curant)*

***IV. Durata tratamentului:*** *până la progresia bolii sau la apariţia toxicităţii inacceptabile.*

*Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare*

*În scopul prevenirii erorilor de medicaţie, este important să se verifice etichetele flaconului, pentru a se asigura faptul că medicamentul care urmează să fie pregătit şi administrat este Enhertu (trastuzumab deruxtecan) şi nu trastuzumab sau trastuzumab emtanzină.*

*Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele şi numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenţie.*

*Au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstiţială (BPI) şi/sau pneumonită la utilizarea Trastuzumab deruxtecan. Au fost observate rezultate letale. Pacienţii trebuie sfătuiţi să raporteze imediat tusea, dispneea, febra şi/sau orice simptome respiratorii noi sau agravate. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru semnele şi simptomele de BPI/pneumonită. Dovezile de BPI/pneumonită trebuie investigate cu promptitudine. Pacienţii cu suspiciune de BPI/pneumonită trebuie evaluaţi prin imagistică radiologică, preferabil folosind scanarea prin tomografie computerizată (CT). Trebuie avută în vedere consultarea unui medic pneumolog. Pentru BPI/pneumonită asimptomatică (Gradul 1), se va avea în vedere tratamentul cu corticosteroizi (de exemplu, prednisolon >/= 0,5 mg/kg şi zi sau echivalent). Tratamentul cu Trastuzumab deruxtecan trebuie sistat până la recuperarea la Gradul 0 şi poate fi reluat conform instrucţiunilor. Pentru BPI/pneumonită simptomatică (Gradul 2 sau peste), se va începe cu promptitudine tratamentul cu corticosteroizi (de exemplu, prednisolon >/= 1 mg/kg şi zi sau echivalent) şi se va continua timp de cel puţin 14 zile, după care se reduce treptat timp de cel puţin 4 săptămâni. Tratamentul cu Trastuzumab deruxtecan trebuie oprit definitiv la pacienţii care sunt diagnosticaţi cu BPI/pneumonită simptomatică (Gradul 2 sau peste). Pacienţii cu istoric de BPI/pneumonită sau pacienţii cu insuficienţă renală moderată sau severă pot fi expuşi unui risc crescut de a dezvolta BPI/pneumonită şi trebuie monitorizaţi cu atenţie.*

*Neutropenie*

*În studiile clinice cu Trastuzumab deruxtecan au fost raportate cazuri de neutropenie, inclusiv neutropenie febrilă cu evoluţie letală. Hemoleucograma completă trebuie monitorizată înainte de începerea tratamentului cu Trastuzumab deruxtecan şi înainte de administrarea fiecărei doze, precum şi conform indicaţiilor. În funcţie de severitatea neutropeniei, poate fi necesară întreruperea terapiei sau reducerea dozei Trastuzumab deruxtecan.*

*Scăderea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng*

*Scăderea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS) a fost observată în asociere cu terapiile anti-HER2. Trebuie să se efectueze testarea funcţională cardiacă standard (ecocardiografie sau scanare [cu achiziţie multiplă] MUGA) pentru a evalua FEVS înainte de începerea administrării Trastuzumab deruxtecan şi la intervale de timp regulate în timpul tratamentului, după cum este indicat din punct de vedere clinic.*

*Pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată sau severă*

*Deoarece metabolizarea şi excreţia biliară reprezintă căile principale de eliminare ale inhibitorului topoizomerazei I, DXd, Trastuzumab deruxtecan trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată şi severă.*

*Administrarea concomitentă cu ritonavir, un inhibitor al OATP1B, CYP3A şi gp P, sau cu itraconazol, un inhibitor puternic al CYP3A şi gp P, nu a avut ca rezultat nicio creştere semnificativă clinic (aproximativ 10 - 20%) a expunerilor la trastuzumab deruxtecan sau la inhibitorul topoizomerazei I. Nu este necesară ajustarea dozei în timpul administrării concomitente de trastuzumab deruxtecan cu medicamente care sunt inhibitori ai transportorilor CYP3A sau OATP1B sau gp P.*

*Existenţa sarcinii la femeile aflate la vârsta fertilă trebuie verificată înainte de începerea administrării Enhertu. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu Trastuzumab deruxtecan şi timp de cel puţin 7 luni după ultima doză.*

*Bărbaţii cu partenere aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu Trastuzumab deruxtecan şi timp de cel puţin 4 luni după ultima doză.*

*Trastuzumab deruxtecan poate avea influenţă mică asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienţii trebuie informaţi să acţioneze cu prudenţă atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje, în cazul în care manifestă fatigabilitate, cefalee sau ameţeală în timpul tratamentului cu trastuzumab deruxtecan.*

***V. Schema terapeutică:***

*Doza recomandată de trastuzumab deruxtecan este de 5,4 mg/kg administrată sub forma unei perfuzii intravenoase o dată la interval de 3 săptămâni (ciclu de 21 de zile), conform instrucţiunilor din RCP produsului.*

*Doza iniţială trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 90 minute. Dacă perfuzia anterioară a fost bine tolerată, dozele ulterioare de Trastuzumab deruxtecan pot fi administrate ca perfuzii cu durata de 30 minute.*

*Premedicaţie*

*Trastuzumabum Deruxtecanum este emetogen, ceea ce include greaţă şi/sau vărsături tardive. Înainte de fiecare doză, pacienţilor trebuie să li se administreze premedicaţie cu o schema terapeutică ce asociază două sau trei medicamente (de exemplu, dexametazonă cu un antagonist al receptorului 5 - HT3 şi/sau cu un antagonist al receptorului NK1, precum şi cu alte medicamente, după cum este indicat) pentru prevenirea stărilor de greaţă şi vărsăturilor induse de chimioterapie.*

*Dacă doza planificată este întârziată sau omisă, aceasta trebuie administrată imediat ce este posibil, fără a se aştepta până la următorul ciclu planificat. Schema terapeutică trebuie ajustată pentru a menţine un interval de 3 săptămâni între administrarea dozelor. Perfuzia trebuie administrată la doza şi cu viteza pe care pacientul le-a tolerat la cea mai recentă perfuzie.*

*Modificarea dozei*

*Abordarea terapeutică a reacţiilor adverse poate necesita întreruperea temporară a terapiei, reducerea dozei sau oprirea tratamentului cu trastuzumab deruxtecan, conform recomandărilor din RCP.*

*Modificările dozei în contextul reacţiilor adverse*

*1. Boală pulmonară interstiţială (BPI)/pneumonită*

*• BPI/pneumonită asimptomatică (Gradul 1):*

*- Se întrerupe administrarea trastuzumab deruxtecan până la rezolvarea la Gradul 0, apoi:*

*- dacă se rezolvă în 28 de zile sau mai puţin de la data debutului, se menţine doza.*

*- dacă se rezolvă în mai mult de 28 de zile de la data debutului, se reduce doza cu un nivel*

*- Se va avea în vedere tratamentul cu corticosteroizi, imediat ce se suspicionează BPI/pneumonită*

*• BPI/pneumonită simptomatică (Gradul 2 sau peste)*

*- Se va opri definitiv administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum.*

*- Se va începe cu promptitudine tratamentul cu corticosteroizi, imediat ce se suspicionează BPI/pneumonită*

*2. Neutropenie*

*• Gradul 3 (sub 1,0 - 0,5 x 109/l)*

*- Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum până la rezolvarea la Gradul 2 sau mai puţin, apoi se va menţine doza.*

*• Gradul 4 (sub 0,5 x 109/l)*

*- Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum până la rezolvarea la Gradul 2 sau mai puţin.*

*- Se va reduce doza cu un nivel.*

*3. Neutropenie febrilă: număr absolut de neutrofile mai mic de 1,0 x 109/l şi temperatură mai mare de 38,3°C sau temperatură susţinută de 38°C sau mai mare, timp de peste o oră.*

*- Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum până la rezolvare.*

*- Se va reduce doza cu un nivel.*

*4. Fracţie de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS) scăzută*

*• FEVS mai mare de 45% şi scăderea absolută faţă de valoarea iniţială este cuprinsă între 10% şi 20%:*

*- Se va continua tratamentul cu Trastuzumabum Deruxtecanum.*

*• FEVS cuprinsă între 40% şi 45% şi scăderea absolută faţă de valoarea iniţială este mai mică de 10%:*

*- Se va continua tratamentul cu Trastuzumabum Deruxtecanum.*

*- Se va repeta evaluarea FEVS în decurs de 3 săptămâni.*

*• FEVS cuprinsă între 40% şi 45% şi scăderea absolută faţă de valoarea iniţială este cuprinsă între 10% şi 20%:*

*- Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum.*

*- Se va repeta evaluarea FEVS în decurs de 3 săptămâni. Dacă FEVS nu s-a recuperat la o scădere mai mică de 10% faţă de valoarea iniţială, se va opri definitiv administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum. Dacă FEVS se recuperează la o scădere mai mică de 10% faţă de valoarea iniţială, se va relua tratamentul cu Trastuzumabum Deruxtecanum la aceeaşi doză.*

*• FEVS este mai mică de 40% sau scăderea absolută faţă de valoarea iniţială este mai mare de 20%:*

*- Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum.*

*- Se va repeta evaluarea FEVS în decurs de 3 săptămâni. Dacă FEVS este mai mică de 40% sau dacă scăderea absolută faţă de valoarea iniţială mai mare de 20% se confirmă, se va opri definitiv administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum.*

*• Insuficienţă cardiacă congestivă (ICC) simptomatică:*

*- Se va opri definitiv administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum.*

***VI. Întreruperea definitivă/temporară a tratamentului***

*- la progresia bolii, răspunsul terapeutic se va evalua conform practicii curente.*

*- sarcina/alăptare;*

*- reacţii adverse severe (BPI/pneumonită simptomatică (Gradul 2 sau peste, Insuficienţă cardiacă congestivă (ICC) simptomatică)*

*- decizia medicului oncolog curant*

*- decizia/decesul pacientului*

***VII. Monitorizare:***

*- Funcţia cardiacă trebuie evaluată la iniţierea tratamentului şi monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.*

*- Evaluare imagistică periodică conform cu practica curentă*

***VIII. Prescriptori:*** *medicii din specialitatea oncologie medicală.*

**#M12**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 344 cod (L01XX41): DCI ERIBULINUM***

***I. Indicaţia terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum):***

*Eribulin este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm mamar local în stadiu avansat sau metastatic, la care boala a progresat după cel puţin un regim chimioterapic pentru boală în stadiu avansat. Tratamentul anterior trebuia să includă o antraciclină şi un taxan fie în context adjuvant, fie în context metastatic, cu excepţia cazului în care pacienţii nu îndeplineau criteriile pentru administrarea acestor medicamente.*

***II. Criterii de includere:***

*- Vârsta peste 18 ani*

*- Diagnostic de neoplasm mamar în stadiu local-avansat sau metastatic, la care boala a progresat după cel puţin un regim de chimioterapie pentru boală în stadiu avansat. Tratamentul anterior trebuie să fi inclus o antraciclină şi un taxan fie în context adjuvant, fie în context metastatic, cu excepţia cazului în care pacienţii au contraindicaţii pentru administrarea acestor medicamente.*

*- Valori ale constantelor hematologice şi biochimice care, în opinia medicului oncolog curant, permit administrarea tratamentului cu eribulin în siguranţă. NB. Dacă pacienţii prezintă hipokaliemie, hipocalcemie sau hipomagneziemie acestea trebuie corectate înaintea iniţierii tratamentului cu eribulin*

***III. Criterii de excludere/:***

*- Număr absolut de neutrofile (NAN) < 1,5 x 109/l la decizia de iniţiere a tratamentului*

*- Număr de trombocite < 100 x 109/l la decizia de iniţiere a tratamentului*

*- Sarcina*

*Contraindicaţii*

*- Hipersensibilitatea la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*- Alăptarea*

***IV. Tratament şi mod de administrare***

***Doza recomandată***

*Doza recomandată de eribulin este de 1,23 mg/m2; se administrează intravenos, în 2 - 5 minute, în zilele 1 şi 8 ale fiecărui ciclu de 21 zile*

*În UE, doza recomandată se referă la forma de bază a substanţei active (eribulin). Calcularea dozei individuale care trebuie administrată unui pacient trebuie efectuată în funcţie de concentraţia soluţiei preparate pentru utilizare, care conţine eribulin 0,44 mg/ml, şi de doza recomandată, de 1,23 mg/m2 . Recomandările de mai jos privind scăderea dozei sunt prezentate de asemenea ca doza de eribulin care trebuie administrată în funcţie de concentraţia soluţiei preparate pentru utilizare*

*Doza poate fi diluată cu până la 100 ml de soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Doza nu trebuie diluată în soluţie perfuzabilă de glucoză 5%.*

***Modificări ale dozei***

***Temporizarea administrării dozei în timpul tratamentului***

*Administrarea eribulin trebuie temporizată în ziua 1 sau în ziua 8 în oricare dintre următoarele situaţii:*

*- Număr absolut de neutrofile (NAN) < 1 x 109/l*

*- Număr de trombocite < 75 x 109/l*

*- Efecte toxice nehematologice de gradul 3 sau 4.*

***Reducerea dozei în timpul tratamentului***

*În tabelul 1 sunt prezentate recomandările privind reducerea dozei în cazul repetării tratamentului.*

*După ce a fost redusă, doza de eribulin nu trebuie mărită din nou.*

***Tabel 1 - Recomandări privind reducerea dozei:***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Reacţii adverse după administrarea precedentă*** *|* ***Doza recomandată de*** *|*

*|* ***a eribulin*** *|* ***eribulin*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Hematologice:*** *| 0,97 mg/m2 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |*

*| NAN < 0,5 x 109/l, care durează mai mult de 7| |*

*| zile | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |*

*| NAN < 1 x 109/l, neutropenie complicată cu | |*

*| febră sau infecţie | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |*

*| Număr de trombocite < 25 x 109/l, | |*

*| trombocitopenie | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |*

*| Număr de trombocite < 50 x 109/l, | |*

*| trombocitopenie cu complicaţii hemoragice sau | |*

*| care necesită transfuzii de sânge sau de masă | |*

*| trombocitară | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |*

*|* ***Nehematologice:*** *| |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |*

*| Orice reacţie adversă de gradul 3 sau 4 în | |*

*| ciclul precedent | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Reapariţia oricărei reacţii adverse*** *| |*

*|* ***hematologice sau nehematologice, după cum se*** *| |*

*|* ***specifică mai sus*** *| |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| În pofida reducerii dozei la 0,97 mg/m2 | 0,62 mg/m2 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| În pofida reducerii dozei la 0,62 mg/m2 | Se ia în considerare|*

*| | întreruperea |*

*| | administrării |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

*Eribulin trebuie evitat la pacienţii cu sindrom congenital de interval QT lung.*

*Pacienţilor de sex masculin trebuie să li se recomande conservarea spermei înaintea tratamentului, deoarece există posibilitatea infertilităţii permanente ca urmare a tratamentului cu Eribulinum.*

*Eribulinum poate provoca reacţii adverse cum sunt fatigabilitate şi ameţeli, care pot avea influenţă mică sau moderată asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienţilor trebuie să li se recomande să nu conducă şi să nu folosească utilaje dacă prezintă simptome de fatigabilitate sau ameţeli*

*Pacienţi cu insuficienţă hepatică*

*Afectarea funcţiei hepatice ca urmare a metastazelor*

*Doza de eribulin recomandată la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară (clasa Child-Pugh A) este de 0,97 mg/m2, administrată intravenos în decurs de 2 până la 5 minute, în ziua 1 şi în ziua 8 a unui ciclu de 21 zile.*

*Doza de eribulin recomandată la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) este de 0,62 mg/m2, administrată intravenos în decurs de 2 până la 5 minute în ziua 1 şi în ziua 8 a unui ciclu de 21 zile.*

*Nu s-a studiat administrarea medicamentului la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă (clasa Child-Pugh C), dar se anticipează că este necesară o reducere mai marcată a dozei dacă se administrează eribulin la aceşti pacienţi.*

*Afectarea funcţiei hepatice ca urmare a cirozei hepatice*

*Acest grup de pacienţi nu a fost studiat. Dozele de mai sus pot fi utilizate la pacienţi cu insuficienţă uşoară şi moderată, dar se recomandă monitorizarea atentă, deoarece poate fi necesară reajustarea dozei.*

*Pacienţi cu insuficienţă renală*

*Reducerea dozei poate fi necesară la unii pacienţi cu insuficienţă renală moderată sau severă (clearance-ul creatininei < 50 ml/min), care pot prezenta o expunere crescută la eribulin. Se recomandă prudenţă şi monitorizarea atentă privind siguranţa la toţi pacienţii cu insuficienţă renală.*

*Pacienţi vârstnici*

*Nu se recomandă ajustări specifice ale dozei în funcţie de vârsta pacientului.*

*Neuropatie periferică*

*Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie în vederea identificării semnelor de neuropatie periferică motorie şi senzorială. Apariţia neurotoxicităţii periferice severe necesită temporizarea administrării sau reducerea dozei (Tabelul 1.).*

*În studiile clinice nu au fost incluşi pacienţi cu neuropatie preexistentă de grad mai mare de 2. Cu toate acestea, posibilitatea apariţiei unor simptome noi sau agravarea simptomelor existente nu a fost mai mare la pacienţii cu neuropatie de gradul 1 sau 2 preexistentă în comparaţie cu pacienţii incluşi în studiu fără această afecţiune.*

***Durata tratamentului:*** *până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile.*

***V. Monitorizarea tratamentului:***

*Evaluare imagistică periodică (CT sau RMN sau PET-CT) sau în funcţie de particularitatea fiecărui pacient, decizia aparţinând medicului curant).*

*Înaintea administrării fiecărei doze de eribulin trebuie efectuată monitorizarea hemogramei complete la toţi pacienţii. Mielosupresia este dependentă de doză şi se manifestă în principal sub formă de neutropenie.*

*Neutropenia severă poate fi tratată prin administrarea factorului de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF) sau a unor medicamente echivalente, potrivit deciziei medicului şi în conformitate cu ghidurile terapeutice curente.*

*Se recomandă monitorizarea ECG dacă tratamentul este iniţiat la pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă, bradiaritmii sau tratament concomitent cu medicamente despre care se cunoaşte faptul că prelungesc intervalul QT, incluzând antiaritmicele de clasă Ia şi III, şi pacienţi cu tulburări electrolitice.*

***VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului:***

*- Progresia obiectivă a bolii*

*- Efecte secundare (toxice) nerecuperate chiar în condiţiile scăderii dozei la 0.62 mg/m2*

*- Decizia medicului*

*- Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul*

***VII. Prescriptori:*** *medici cu specialitatea oncologie medicală.*

**#M12**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 345 cod (N05AX15): DCI CARIPRAZINUM***

***I. Indicaţia terapeutică*** *(face obiectul unui contract cost-volum)*

*Tratamentul schizofreniei la adulţi (cod* ***312*** *conform CIM revizia a 10-a)*

***II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament***

***1. Criterii de includere***

*- Diagnostic confirmat de schizofrenie, lipsa contraindicaţiilor majore constatată clinic şi anamnestic.*

***2. Criterii de excludere***

*- Lipsă de eficacitate pe baza evaluării clinice, intoleranţă la tratament, efecte secundare şi/sau adverse necontrolabile sau intolerabile.*

***III. Tratament***

*- Doza iniţială recomandată este de 1,5 mg. Creşterea dozelor se face progresiv, pe baza evaluării clinico-evolutive, cu câte 1,5 mg, o dată pe zi, până la doza eficace. Doza maximă zilnică este de 6 mg.*

*- Ajustarea dozelor şi durata tratamentului se stabilesc în funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.*

***IV. Contraindicaţii***

*- Hipersensibilitate sau intoleranţă.*

*- Administrarea concomitentă de inhibitori puternici sau moderaţi ai CYP3A4 (de exemplu: boceprevir, claritromicină, cobicistat, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodonă, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromcină, voriconazol, diltiazem, eritromicină, fluconazol, verapamil).*

*- Administrarea concomitentă de inductori puternici sau moderaţi ai CYP3A4 (de exemplu: carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifampicină, sunătoare (Hypericum perforatum), bosentan, efavirenz, etravirină, modafinil, nafcilină).*

***V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

*- Monitorizarea periodică a tensiunii arteriale, mai ales la pacienţii cu boală cardiovasculară cunoscută.*

*- Monitorizarea periodică a glicemiei la pacienţii cu diabet zaharat.*

*- Monitorizarea periodică a greutăţii şi IMC.*

*- Prudenţă şi ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici, după caz şi indicaţie.*

*- De evitat consumul de alcool pe durata tratamentului.*

***VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice***

*Evaluarea tratamentului se face la câteva săptămâni de la iniţiere şi după fiecare ajustare a dozelor. Eficacitatea tratamentului se reflectă în ameliorarea simptomatologiei şi a gradului de funcţionare globală, pe baza evaluării periodice de specialitate (la 3 - 6 luni).*

***VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului***

*Lipsă de eficacitate pe baza evaluării clinice, intoleranţă la tratament, efecte secundare şi/sau adverse necontrolabile sau intolerabile, interacţiuni medicamentoase incompatibile, insuficienţă hepatică sau renală severă confirmată.*

***VIII. Prescriptori***

*Iniţiere: Medici din specialitatea psihiatrie.*

*Continuare: Medici din specialitatea psihiatrie sau medici de familie care pot continua prescrierea pe o perioadă de 3 luni conform scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.*

**#M12**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 346 cod (N06AX26): DCI VORTIOXETINUM***

***I. Indicaţia terapeutică*** *(face obiectul unui contract cost-volum)*

*Tratamentul episoadelor depresive majore la adulţi (cod* ***321*** *conform CIM revizia a 10-a)*

***II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament***

***1. Criterii de includere***

*- Diagnostic confirmat de depresie majoră, lipsa contraindicaţiilor majore constatată clinic şi anamnestic.*

***2. Criterii de excludere***

*- Lipsă de eficacitate pe baza evaluării clinice, intoleranţă la tratament, efecte secundare şi/sau adverse necontrolabile sau intolerabile.*

***III. Tratament***

*- La pacienţii cu vârsta sub 65 de ani, doza zilnică iniţială şi de întreţinere este de 10 mg. Modificarea dozelor se face pe baza evaluării clinico-evolutive, între 5 mg (doză minimă zilnică) şi 20 mg (doză maximă zilnică).*

*- La pacienţii cu vârsta >/= 65 de ani, doza iniţială este de 5 mg (doza eficientă cea mai mică). Se recomandă precauţie la doze zilnice mai mari de 10 mg la această categorie de pacienţi.*

*- Ajustarea dozelor şi durata tratamentului se stabilesc în funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu. Durata tratamentului după remiterea simptomelor depresive este de cel puţin 6 luni.*

***IV. Contraindicaţii***

*- Hipersensibilitate sau intoleranţă.*

*- Utilizarea concomitentă cu inhibitori neselectivi ai monoaminoxidazei (IMAO) sau inhibitori selectivi ai MAO-A.*

***V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

*- Prudenţă şi ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici, după caz şi indicaţie.*

*- Prudenţă la asocierea unui alt antidepresiv.*

*- De evitat consumul de alcool pe durata tratamentului.*

***VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice***

*Eficacitatea tratamentului se reflectă în ameliorarea simptomatologiei şi a gradului de funcţionare globală, pe baza evaluării periodice de specialitate (la 3 - 6 luni).*

***VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului***

*Lipsă de eficacitate pe baza evaluării clinice, intoleranţă la tratament, efecte secundare şi/sau adverse necontrolabile sau intolerabile, interacţiuni medicamentoase incompatibile.*

***VIII. Prescriptori***

*Iniţiere: Medici din specialitatea psihiatrie.*

*Continuare: Medici din specialitatea psihiatrie sau medici de familie care pot continua prescrierea pe o perioadă de 3 luni conform scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.*

**#M12**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 347 cod (N06AX27): DCI ESKETAMINUM***

***I. Indicaţia terapeutică*** *(face obiectul unui contract cost-volum)*

*Tratamentul tulburării depresive majore rezistente la tratament, în asociere cu un SSRI sau un SNRI, la adulţii care nu au răspuns la cel puţin două tratamente diferite cu antidepresive în episodul depresiv curent moderat până la sever.*

***II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament***

***1. Criterii de includere***

*- Diagnostic confirmat de depresie rezistentă la tratament, lipsa contraindicaţiilor majore constatată clinic şi anamnestic, disponibilitate de prezentare într-o unitate sanitară de specialitate pentru administrarea tratamentului şi monitorizare post-administrare, conform graficului de administrare.*

***2. Criterii de excludere***

*- Lipsă de eficacitate pe baza evaluării clinice, intoleranţă la tratament, efecte secundare şi/sau adverse necontrolabile sau intolerabile, contraindicaţii majore, vârsta sub 18 ani, pacienţi cu insuficienţă hepatică (severă) Clasa C Child-Pugh.*

***III. Tratament***

*Administrarea tratamentului se face în două etape, doar într-un cadru clinic adecvat:*

***1. Etapa de inducţie:*** *săptămânile 1 - 4*

*- În ziua 1 se administrează doza de iniţiere. Dozele ulterioare vor fi administrate de două ori pe săptămână.*

***2. Etapa de întreţinere:*** *începând cu săptămâna 5*

*- Pe parcursul săptămânilor 5 - 8, tratamentul va fi administrat o dată pe săptămână. Începând cu săptămâna 9, tratamentul va fi administrat o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni, în funcţie de răspunsul la tratament şi evoluţia clinică.*

*Antidepresivele orale recomandate pentru asociere sunt:*

*- SSRI - escitalopram sau sertralină. Cu prudenţă, pot fi administrate şi alte substanţe din această clasă.*

*- SNRI - duloxetină sau venlafaxină cu eliberare prelungită*

*Înaintea administrării, pacientul trebuie instruit să nu consume alimente cu 2 ore înainte, să nu folosească decongestionante nazale cu 1 oră înainte şi să nu consume băuturi cu 30 minute înainte. De asemenea, va fi instruit să nu planifice conducerea de autovehicule sau implicarea în activităţi care necesită vigilenţă mentală şi coordonare motorie până în ziua următoare, după un somn odihnitor.*

*Tensiunea arterială va fi măsurată înaintea administrării. Ca regulă, o valoare peste 140/90 mmHg impune evaluarea raportului risc-beneficiu pentru administrarea esketaminei.*

*Administrarea spray-ului nazal de esketamină se face de către pacient, sub supravegherea personalului medical, conform procedurii descrise în prospect.*

*După administrare, pacientul va fi monitorizat timp de 1 - 2 ore în privinţa tensiunii arteriale şi a stării de vigilenţă, putând părăsi unitatea sanitară atunci când starea generală este considerată stabilă de către medic. Pacientul nu va conduce autovehicule după administrarea tratamentului.*

*La sfârşitul perioadei de inducţie se va face o evaluare a beneficiului terapeutic pentru a aprecia oportunitatea de continuare a tratamentului în etapa de întreţinere. În situaţia în care pacientul prezintă indicaţie de continuare a administrării, durata tratamentului după ameliorarea simptomelor depresive este de cel puţin 6 luni.*

*Graficul de administrare şi ajustarea dozelor în funcţie de vârstă şi evoluţia clinică sunt redate în tabelul de mai jos.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Vizita*** *|* ***Adulţi < 65 ani*** *|* ***Adulţi >/= 65 ani*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Etapa de inducţie*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Săptămâna 1 | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Iniţiere - Vizita 1 | 56 mg | 28 mg |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Vizita 2 | 56 mg sau 84 mg | 28 mg, 56 mg sau 84 mg |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Săptămâna 2 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Vizitele 3 şi 4 | 56 mg sau 84 mg | 28 mg, 56 mg sau 84 mg |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Săptămâna 3 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Vizitele 5 şi 6 | 56 mg sau 84 mg | 28 mg, 56 mg sau 84 mg |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Săptămâna 4 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Vizitele 7 şi 8 | 56 mg sau 84 mg | 28 mg, 56 mg sau 84 mg |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Etapa de întreţinere*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Săptămâna 5 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Vizita 9 | 56 mg sau 84 mg | 28 mg, 56 mg sau 84 mg |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Săptămâna 6 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Vizita 10 | 56 mg sau 84 mg | 28 mg, 56 mg sau 84 mg |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Săptămâna 7 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Vizita 11 | 56 mg sau 84 mg | 28 mg, 56 mg sau 84 mg |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Săptămâna 8 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Vizita 12 | 56 mg sau 84 mg | 28 mg, 56 mg sau 84 mg |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Din săptămâna 9 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Vizita 13 şi în | 56 mg sau 84 mg | 28 mg, 56 mg sau 84 mg |*

*| continuare, la 1 sau 2 | | |*

*| săptămâni | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***IV. Contraindicaţii***

*- Hipersensibilitate sau intoleranţă.*

*- Tensiune arterială necontrolată terapeutic.*

*- Istoric de AVC sau boală anevrismală*

*- Eveniment cardiovascular recent (în ultimele 6 săptămâni), inclusiv infarct miocardic*

*- Pacienţi cu antecedente de hemoragie intracerebrală*

***V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

*- Prudenţă şi ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici, după caz şi indicaţie.*

*- Comorbidităţi psihiatrice (adicţii, tulburări psihotice, tulburare bipolară).*

*- Hipertiroidism care nu a fost suficient tratat*

*- De evitat consumul de alcool pe durata tratamentului.*

*- Spravato nu este recomandat în timpul sarcinii şi la femeile aflate la vârsta fertilă şi care nu utilizează metode contraceptive. Dacă o femeie rămâne gravidă în timpul tratamentului cu Spravato, tratamentul trebuie întrerupt, iar pacienta trebuie consiliată cât mai rapid posibil cu privire la riscul potenţial pentru făt şi opţiunile clinice/terapeutice.*

***VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice***

*Eficacitatea tratamentului se reflectă în ameliorarea simptomatologiei şi a gradului de funcţionare globală, pe baza evaluării periodice de specialitate, după etapa de inducţie şi ulterior la 3 - 6 luni.*

***VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului***

*Lipsă de eficacitate pe baza evaluării clinice, intoleranţă la tratament, efecte secundare şi/sau adverse necontrolabile sau intolerabile, interacţiuni medicamentoase incompatibile.*

***VIII. Prescriptori***

*Iniţiere şi continuare: Medici din specialitatea psihiatrie din unităţile sanitare de specialitate prin care se derulează subprogramul P11.2 - Tulburare depresivă majoră.*

**#M14**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 348, cod (J07BB02-03): DCI VACCIN GRIPAL***

*I. Criterii de eligibilitate pentru prescripţia medicală de care beneficiază asiguraţii\*), cu sau fără contribuţie personală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate*

*1. Copiii cu vârsta >/= 6 luni şi < 19 ani*

*2. Gravidele*

*3. Persoane cu vârsta >/= 45 ani şi < 65 de ani, fără boli cronice*

*4. Persoane cu vârsta peste 65 de ani*

*5. Personal medico-sanitar şi auxiliar*

*6. Persoane cu vârsta >/= 19 ani şi < 65 de ani şi care au cel puţin una dintre următoarele boli cronice:*

*a) obezitate;*

*b) boli cardiovasculare cronice;*

*c) boli respiratorii cronice;*

*d) boli metabolice;*

*e) boli renale cronice;*

*f) hepatopatie cronică;*

*g) patologie neurologică cronică;*

*h) malformaţii congenitale;*

*i) neoplazii;*

*j) terapie imunosupresoare, transplant, imunosupresie congenitală;*

*k) boli autoimune;*

*l) asplenie;*

*m) infecţie HIV/SIDA.*

*------------*

*\*) Nivelul de compensare pentru fiecare categorie de vârstă/de risc este stabilit în Ordinul ministrului sănătăţii nr. 3.120/2023 pentru aprobarea segmentelor populaţionale care beneficiază de prescrierea, eliberarea şi decontarea în regim de compensare a medicamentelor imunologice folosite pentru producerea imunităţii active sau folosite pentru prevenirea unor boli transmisibile.*

*II. Administrare*

*Se administrează anual, înainte de debutul sezonului gripal, dar şi în timpul acestuia, începând cu luna septembrie.*

*Contraindicaţii absolute la vaccinurile gripale:*

*Reacţie alergică severă la un vaccin gripal administrat anterior sau la una din componentele vaccinurilor*

*False contraindicaţii la vaccinurile gripale:*

*- istoric familial al oricăror reacţii adverse după imunizare;*

*- antecedente de boală;*

*- contactul cu o boală infecţioasă;*

*- naştere prematură;*

*- astm, eczemă sau febra fânului;*

*- boală uşoară autolimitată, fără febră, de exemplu, rinoree;*

*- tratament cu antibiotice, steroizi topici şi inhalatori;*

*- sarcină la unul din membrii familiei;*

*- alăptare;*

*- antecedente de icter;*

*- sugar sau copil subponderal;*

*- antecedente personale sau familiale apropiate (părinte, frate) de convulsii febrile sau epilepsie;*

*- intervenţie chirurgicală recentă sau programată;*

*- anestezie generală iminentă;*

*- istoric de imunizare necunoscut sau insuficient documentat;*

*- deficit de G6PD;*

*- intoleranţe alimentare;*

*- tratament cu interferoni şi alţi imunomodulatori neimunosupresivi.*

*Particularităţile vaccinurilor vii atenuate (denumire comercială: Fluenz Tetra)*

*Se vor administra la copiii şi adolescenţii cu vârsta cuprinsă între 24 de luni şi mai puţin de 18 ani.*

*Schema de administrare:*

*1. o doză, anual, cu administrare intranazală de 0,2 ml (0,1 ml în fiecare nară);*

*2. la copiii care se află la prima administrare din viaţă, 2 doze cu administrare intranazală de 0,2 ml (0,1 ml în fiecare nară) la un interval de minimum o lună.*

*Contraindicaţii absolute:*

*- hipersensibilitate la substanţele active, la oricare dintre excipienţi (de exemplu, gelatină) sau la gentamicină;*

*- reacţie alergică severă (de exemplu, anafilaxie) la ouă sau la proteinele din ou (de exemplu, ovalbumină);*

*- copii şi adolescenţi cu imunodeficienţă clinică datorată unor afecţiuni sau terapiei imunosupresive, cum sunt: leucemii acute şi cronice; limfom; infecţie simptomatică cu HIV; deficienţe ale imunităţii celulare şi doze mari de corticosteroizi;*

*- copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani cărora li se administrează tratament cu salicilaţi, datorită asocierii sindromului Reye cu administrarea de salicilaţi în cursul infecţiei cu tulpini de virus gripal de tip "sălbatic".*

*Contraindicaţii temporare:*

*Nu se administrează pe perioada sarcinii.*

*Nu trebuie administrat copiilor şi adolescenţilor cu astm bronşic sever şi wheezing activ.*

*Boli acute febrile.*

*Precauţii:*

*Persoanele cărora li se administrează vaccinul trebuie să evite, pe cât posibil, contactul apropiat cu persoane care sunt sever imunocompromise (de exemplu, persoane cărora li se face un transplant de măduvă osoasă şi care necesită izolare) timp de 1 - 2 săptămâni după vaccinare.*

*False contraindicaţii:*

*Nu este contraindicată utilizarea la persoane cu infecţie asimptomatică cu HIV sau la persoane cărora li se administrează corticosteroizi de uz topic/pe cale inhalatorie sau doze mici de corticosteroizi (sub 10 mg/zi) pe cale sistemică sau la cele cărora li se administrează corticosteroizi ca terapie de substituţie, de exemplu pentru insuficienţă suprarenală.*

*Particularităţile vaccinurilor inactivate cu doză standard (denumiri comerciale: Influvac Tetra, Vaxigrip Tetra)*

*Se vor administra la adulţi, inclusiv gravide, adolescenţi şi copii cu vârsta de 6 luni şi peste.*

*Schema de administrare:*

*1. copii cu vârsta de 6 luni şi peste, adolescenţi şi adulţi: 0,5 ml, i.m. sau s.c.;*

*2. la copii cu vârsta mai mică de 9 ani care nu au mai fost vaccinaţi anterior cu un vaccin gripal sezonier: o a doua doză de 0,5 ml va fi administrată la un interval de timp de cel puţin 4 săptămâni.*

*Contraindicaţii absolute:*

*Hipersensibilitate la substanţele active, la oricare dintre excipienţi sau la orice componentă care poate fi prezentă sub formă de urme, cum sunt ou (ovalbumină, proteine de pui), neomicină, formaldehidă şi octoxinol-9*

*Contraindicaţii temporare:*

*Imunizarea trebuie amânată la pacienţii cu afecţiuni febrile sau infecţii acute.*

*Precauţii:*

*Pacienţii care au suferit sindrom Guillain-Barré (SGB), apărut în decurs de 6 săptămâni de la orice vaccinare anterioară împotriva gripei.*

*La persoanele cu trombocitopenie sau cu tulburări de coagulare, inclusiv tratamente anticoagulante, poate surveni sângerarea. Se recomandă administrarea subcutanată sau intramusculară cu un ac fin şi compresia ulterioară la locul administrării fără fricţiune.*

*Particularităţile vaccinurilor inactivate cu doză crescută (denumire comercială: Efluelda)*

*Se administrează cu prioritate la persoanele care îndeplinesc cumulativ următoarele criterii:*

*1. vârsta peste 65 de ani,*

*2. cel puţin 2 boli cronice distincte care fac parte din cele menţionate la criterii de eligibilitate.*

*La această categorie se pot administra vaccinurile inactivate cu doză standard în caz de indisponibilitate pentru vaccinurile inactivate cu doză crescută.*

*Acest vaccin nu trebuie utilizat la copii şi adolescenţi.*

*Schema de administrare:*

*Se administrează 0,7 ml, i.m. sau s.c.*

*Contraindicaţii absolute:*

*Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre sau la orice componentă care poate fi prezentă sub formă de urme, cum sunt ouăle (ovalbumină, proteine de pui) şi formaldehidă*

*Contraindicaţii temporare:*

*Vaccinarea trebuie amânată la pacienţii cu boală febrilă acută până la remiterea febrei.*

*Precauţii:*

*Pacienţii care au suferit sindrom Guillain-Barré (SGB), apărut în decurs de 6 săptămâni de la orice vaccinare anterioară împotriva gripei.*

*La persoanele cu trombocitopenie sau cu tulburări de coagulare, inclusiv tratamente anticoagulante, poate surveni sângerarea. Se recomandă administrarea subcutanată sau intramusculară cu un ac fin şi compresia ulterioară la locul administrării fără fricţiune.*

*III. Medici prescriptori şi vaccinatori*

*Medici prescriptori: medici de toate specialităţile aflaţi în contract cu o casă de asigurări de sănătate*

*Medici vaccinatori:*

*1. medici de familie, epidemiologi, de boli infecţioase, pediatri;*

*2. medici din orice altă specialitate care au un atestat de vaccinologie.*

*Toţi medicii vaccinatori trebuie să fie în contract pentru furnizarea de servicii de vaccinare cu direcţia de sănătate publică judeţeană/a municipiului Bucureşti, să deţină cont în RENV şi să aibă obligaţia înregistrării administrării vaccinului şi raportării RAPI.*

**#M15**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 349 cod (J07AL02): DCI VACCIN PNEUMOCOCIC POLIZAHARIDIC***

*1. Criterii de eligibilitate pentru prescripţia medicală de care beneficiază asiguraţii, fără contribuţie personală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate:*

*1. copiii cu vârsta < 19 ani, născuţi înainte de 1.10.2017\*);*

*2. persoane cu vârsta >/= 19 ani şi < 65 de ani, aflate într-una dintre următoarele situaţii:*

*2.1. infecţie HIV/SIDA;*

*2.2. asplenie;*

*2.3. siclemia;*

*2.4. boli respiratorii cronice;*

*2.5. boli renale cronice;*

*2.6. implant cohlear;*

*2.7. terapie imunosupresoare;*

*2.8. transplant;*

*2.9. imunosupresia congenitală;*

*2.10. drenaj ventricular extern;*

*2.11. diabet zaharat;*

*2.12. boli cardiovasculare;*

*2.13. hepatopatii cronice;*

*2.14. leucemii, limfoame, mielom multiplu;*

*3. persoane cu vârsta >/= 65 de ani şi peste;*

*4. personal de specialitate medico-sanitar şi auxiliar.*

*------------*

*\*) Copiii născuţi după 1.10.2017 sunt vaccinaţi antipneumococic cu produse achiziţionate de Ministerul Sănătăţii în cadrul Programului naţional de vaccinare (PNV). Copiii restanţieri născuţi după această dată vor fi recuperaţi cu produse achiziţionate de Ministerul Sănătăţii în cadrul PNV.*

*2. Administrare*

*Pentru copiii şi adolescenţii cu vârsta sub 19 ani, născuţi înainte de 1.10.2017, cu risc crescut de a dezvolta o infecţie cu Streptococcus pneumoniae ca urmare a unei boli de bază, se va face o vaccinare secvenţială, respectiv administrarea primei secvenţe cu unul dintre vaccinurile pneumococice conjugate cu 13 sau 15 valenţe.*

*Pentru adulţii cu risc crescut de a dezvolta o infecţie cu Streptococcus pneumoniae ca urmare a unei boli de bază se va face o vaccinare secvenţială, respectiv administrarea primei secvenţe cu unul dintre vaccinurile pneumococice conjugate cu 13, 15 sau 20 de valenţe.*

*Schema secvenţială constă în:*

*1. administrarea unei singure doze de vaccin pneumococic conjugat cu 20 de valenţe (PCV 20); sau*

*2. o doză de vaccin pneumococic conjugat cu 13 (PCV 13) sau 15 valenţe (PCV 15), urmată de o doză de PPSV 23\*) la mai mult de un an.*

*------------*

*\*) În prezent, PPSV 23 nu este compensat.*

*Pentru copii, adolescenţi şi adulţi zonele de elecţie unde se va administra vaccinul prin injectare intramusculară sunt muşchiul deltoid, la nivelul regiunii superioare a braţului.*

*La persoane cu trombocitopenie sau orice altă tulburare de coagulare care contraindică administrarea injecţiilor intramusculare, vaccinul poate fi administrat pe cale subcutanată, dacă beneficiul potenţial depăşeşte în mod clar riscurile.*

*Contraindicaţii absolute:*

*pacienţii cu istoric cunoscut de anafilaxie la oricare component al vaccinului pneumococic polizaharidic conjugat.*

*Contraindicaţii relative (precauţii de administrare):*

*Afecţiunile acute uşoare (răceala etc.) nu vor contraindica vaccinarea.*

*Particularităţile vaccinului penumococic conjugat cu 13 valenţe (denumire comercială Prevenar 13):*

*a) copii şi adolescenţi cu vârsta </= 17 ani născuţi înainte de 1.10.2017 - se administrează o singură doză, de 0,5 ml;*

*b) adulţi cu vârsta >/= 18 ani şi vârstnici - se administrează o singură doză, de 0,5 ml. Necesitatea revaccinării cu o nouă doză de Prevenar 13 nu a fost stabilită;*

*c) la persoanele cu transplant de celule stem hematopoietice (TCSH), schema de imunizare recomandată constă din patru doze de Prevenar 13, fiecare a câte 0,5 ml. Schema primară constă din trei doze, cu prima doză administrată la 3 până la 6 luni după TCSH şi cu un interval de cel puţin 1 lună între doze. Cea de-a patra doză (de rapel) este recomandată la 6 luni după a treia doză.*

*Particularităţile vaccinului penumococic conjugat cu 15 valenţe (denumire comercială Vaxneuvance):*

*a) copii şi adolescenţi cu vârsta < 18 ani născuţi înainte de 1.10.2017 - se administrează o singură doză, de 0,5 ml;*

*b) adulţi cu vârsta >/= 18 ani - se administrează o singură doză, de 0,5 ml. Necesitatea revaccinării cu o nouă doză de Vaxneuvance nu a fost stabilită;*

*c) la persoanele cu vârsta cuprinsă între 18 şi 49 de ani cu factori de risc pentru boala pneumococică prevăzute la punctul 1 subpunctul 2 se pot administra una sau mai multe doze de Vaxneuvance în acord cu recomandările specifice.*

*Particularităţile vaccinului penumococic conjugat cu 20 de valenţe (denumire comercială Apexxnar):*

*Persoane cu vârsta de 18 ani şi peste - se administrează o singură doză de 0,5 ml. Necesitatea revaccinării cu o doză ulterioară de Apexxnar nu a fost stabilită. Nu există date disponibile pentru Apexxnar privind vaccinarea secvenţială cu alte vaccinuri pneumococice sau o doză de rapel.*

*3. Medici prescriptori*

*Medici prescriptori şi vaccinatori:*

*- medici prescriptori: medici de toate specialităţile aflaţi în contract cu casele de asigurări de sănătate;*

*- medici vaccinatori:*

*1. medici de familie, epidemiologi, boli infecţioase, pediatrie;*

*2. medici din orice altă specialitate care au un atestat de vaccinologie.*

*Toţi medicii vaccinatori trebuie să fie în contract pentru furnizarea de servicii de vaccinare cu direcţia de sănătate publică judeţeană/a municipiului Bucureşti, să deţină cont în RENV şi au obligaţia înregistrării administrării vaccinului şi raportării RAPI.*

**#M15**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 350 cod (J07AH08-09): DCI VACCIN MENINGOCOCIC***

*I. Criterii de eligibilitate pentru prescripţia medicală de care beneficiază asiguraţii, fără contribuţie personală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate:*

*1. Pacienţii cu imunosupresie de diverse cauze şi afecţiuni cronice, cu vârsta >/= 6 luni şi < 65 ani, aflaţi în una dintre următoarele situaţii:*

*1.1. persoane cu infecţie HIV/SIDA;*

*1.2. asplenie;*

*1.3. siclemia;*

*1.4. boli oncologice;*

*1.5. terapie cu imunosupresoare;*

*1.6. transplant;*

*1.7. imunosupresie;*

*1.8. persoane cu deficienţe persistente de componente ale complementului, pacienţi care primesc recomandarea de tratament cu inhibitori de complement (anticorpi monoclonali umanizaţi) ex: pacienţii cu Hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN), Sindrom hemolitic uremic atipic (SHUa), Miastenia gravis generalizată (MGg) şi Tulburare din spectrul neuromielitei optice (TSNMO);*

*2. persoane cu vârsta de 65 de ani şi peste.*

*II. Administrare:*

*- administrare pe cale intramuscular profund, la nivelul muşchiului deltoid, la persoanele cu vârsta de peste 1 an sau la nivelul musculaturii antero-laterale a coapsei, la sugarii cu vârsta sub 1 an;*

*- vaccinurile vor fi administrate cu precauţie persoanelor cu trombocitopenie sau orice tulburare de coagulare care poate contraindica injectarea intramusculară, cu excepţia cazului în care beneficiul potenţial depăşeşte în mod clar riscul de administrare.*

*Schema de vaccinare*

*1. Vaccinul meningococic tetravalent A, C, W, Y (conjugat cu proteina transportoare pentru toxoidul tetanic) se poate administra după următoarele scheme:*

*A. Nimenrix*

*- sugari cu vârsta de la 6 luni, copii, adolescenţi şi adulţi pentru vaccinarea primară: administrarea unei singure doze de 0,5 ml. Necesitatea unei doze primare suplimentare poate fi considerată adecvată pentru persoanele cu expunere potenţial continuă şi cu risc de a dezvolta o infecţie meningococică severă, în conformitate cu recomandările naţionale şi internaţionale.*

*Doza de rapel la copiii vaccinaţi începând cu vârsta de 6 luni se va administra în al doilea an de viaţă. Pentru copiii vaccinaţi începând cu vârsta de peste 1 an, adolescenţi şi adulţi, doza de rapel se va administra la 10 ani.*

*În situaţia persoanelor cu expunere potenţial continuă şi cu risc de a dezvolta o infecţie meningococică severă, doza de rapel poate fi administrată la fiecare 5 ani, în conformitate cu recomandările naţionale şi internaţionale.*

*B. MenQuadfi*

*- Copii cu vârsta de 12 luni şi peste, adolescenţi, adulţi pentru vaccinarea primară: administrarea unei singure doze de 0,5 ml;*

*- o singură doză de MenQuadfi de 0,5 ml poate fi utilizată pentru rapelul la vaccinare al subiecţilor cărora li s-a administrat anterior un vaccin meningococic care conţine aceleaşi serogrupuri. Doza de rapel se va administra la 7 ani de la prima vaccinare.*

*C. Menveo*

*- Copii începând cu vârsta de 2 ani şi peste, adolescenţi, adulţi pentru vaccinarea primară: administrarea unei singure doze de 0,5 ml;*

*- Nu se recomandă utilizarea la persoanele cu vârsta peste 65 de ani (nu există date disponibile);*

*- Menveo poate fi administrat ca doză de rapel la subiecţii care au fost vaccinaţi anterior cu Menveo, cu alte vaccinuri meningococice conjugate sau cu alte vaccinuri polizaharidice meningococice neconjugate. Doza de rapel se va administra la 5 ani de la prima vaccinare.*

*2. Vaccinul meningococic monovalent pentru serogrupul B (rADN, component, adsorbit - denumire comercială Bexsero) se poate administra după următoarele scheme:*

*- sugari cu vârsta cuprinsă între 6 şi 11 luni, două doze a câte 0,5 ml la interval de cel puţin 2 luni între dozele vaccinării primare; o doză de rapel în al doilea an de viaţă, cu un interval de cel puţin 2 luni între dozele de vaccinare primară şi doza de rapel;*

*- copii cu vârsta cuprinsă între 12 şi 23 de luni, două doze a câte 0,5 ml la cel puţin 2 luni interval între dozele de vaccinare primară; o doză de rapel, la un interval de 12 luni şi 23 de luni între dozele vaccinării primare şi doza de rapel;*

*- copii cu vârsta între 2 şi 10 ani, adolescenţi peste vârsta de 11 ani şi adulţi cu vârsta </= 50 de ani, două doze a câte 0,5 ml la cel puţin 1 lună interval; o doză de rapel ar trebui luată în considerare în cazul persoanelor cu expunere potenţial continuă şi risc de a dezvolta o infecţie meningococică severă, în conformitate cu recomandările naţionale şi internaţionale.*

*Nu se recomandă utilizarea la persoanele cu vârsta peste 50 de ani (nu există date disponibile).*

*3. Vaccinul meningococic monovalent pentru serogrupul B (recombinant, adsorbit - denumire comercială Trumenba) se poate administra după următoarele scheme începând cu vârsta de 10 ani:*

*- două doze administrate la interval de minimum 6 luni între ele sau trei doze, dintre care primele două doze administrate la cel puţin 1 lună interval, urmate de o a treia doză după o perioadă de cel puţin 4 luni;*

*- la pacienţii cu expunere potenţial continuă şi risc de a dezvolta o infecţie meningococică severă, poate fi administrată o doză de rapel suplimentară, în conformitate cu recomandările naţionale şi internaţionale.*

*Contraindicaţii absolute:*

*hipersensibilitate la substanţele active sau la excipienţi, conţinute în oricare dintre preparatele vaccinale.*

*Contraindicaţii temporare:*

*- bolile acute febrile severe.*

*False contraindicaţii:*

*- reacţii locale adverse de intensitate redusă sau medie (tumefiere locală, eritem local etc.), subfebrilitate sau febră moderată după o primă doză de vaccin, sincopă la administrarea primei doze de vaccin;*

*- administrarea de antibiotice;*

*- perioada de convalescenţă a unei boli;*

*- contactul recent cu o persoană diagnosticată cu o boală infecţioasă;*

*- istoric personal sau al unor rude de alergie la peniciline sau alte antibiotice care nu fac parte din componenţa vaccinului;*

*- vaccinarea contacţilor unei gravide sau a unui pacient cu imunodeficienţă;*

*- pacienţii infectaţi cu HIV în absenţa unor simptome clinic manifeste.*

*Precauţii:*

*Pentru siguranţa şi asigurarea eficacităţii vaccinului, doza administrată va fi păstrată (eventual transportată şi păstrată) în condiţii standard, la frigider la 2°C - 8°C.*

*III. Medici prescriptori:*

*- medici prescriptori: medici de toate specialităţile aflaţi în contract cu casele de asigurări de sănătate;*

*- medici vaccinatori: (1) medici de familie, epidemiologi, boli infecţioase, pediatrie, (2) medici din orice altă specialitate care au un atestat de vaccinologie.*

*Toţi medicii vaccinatori trebuie să fie în contract pentru furnizarea de servicii de vaccinare cu direcţia de sănătate publică judeţeană/a municipiului Bucureşti, să deţină cont în RENV şi au obligaţia înregistrării administrării vaccinului şi raportării RAPI.*

**#M15**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 351 cod (J07BK01): DCI VACCIN VARICELIC VIU ATENUAT***

*I. Criterii de eligibilitate pentru prescripţie medicală de care beneficiază asiguraţii, fără contribuţie personală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate:*

*Contacţii fără titru detectabil de anticorpi (IgG) ai persoanelor cu transplant de organe, ţesuturi sau celule de origine umană.*

*II. Administrare:*

*- administrarea pe cale subcutană sau intramusculară în muşchiul deltoid şi eventual în zona antero-externă a coapsei la copii;*

*- la pacienţii cu trombocitopenie sau orice tulburări de coagulare, vaccinul trebuie administrat doar subcutanat.*

*Schema de vaccinare:*

*- Vaccinarea poate fi efectuată peste vârsta de 12 luni prin administrarea a două doze la interval de 4, respectiv 6 - 8 săptămâni, în funcţie de preparatul vaccinal şi recomandările producătorului, dar nu mai puţin de 4 săptămâni între cele două doze.*

*Particularităţile vaccinului varicelic viu atenuat:*

*1. Varilrix*

*- se administrează două doze. A doua doză trebuie administrată, în general, la interval de minimum 6 săptămâni după prima doză;*

*- este permisă interschimbarea în situaţiile de indisponibilitate în piaţă a unuia dintre medicamente, după cum urmează:*

*a) la persoanele cărora li s-a administrat deja o doză dintr-un alt vaccin care conţine virus varicelic poate fi administrată o singură doză de Varilrix;*

*b) se poate administra o singură doză de Varilrix, urmată de administrarea unei singure doze dintr-un alt vaccin care conţine virus varicelic.*

*2. Varivax*

*- la persoanele cu vârsta cuprinsă între 12 luni şi 12 ani trebuie să existe un interval de cel puţin o lună între administrarea primei şi celei de-a doua doze;*

*- persoanelor cu vârsta de 13 ani şi peste trebuie să li se administreze două doze, la interval de 4 - 8 săptămâni;*

*- nu există date cu privire la eficacitatea protecţiei sau răspunsurile imune faţă de Varivax la persoane seronegative cu vârsta peste 65 de ani;*

*- necesitatea administrării unor doze de rapel nu a fost încă stabilită.*

*Contraindicaţii:*

*- reacţie alergică severă după administrarea unei doze de vaccin varicelic în antecedente sau la o substanţă componente din vaccin;*

*- imunodeficienţă severă cunoscută (ex: chimioterapie, imunodeficienţă congenitală sau dobândită de diverse cauze, terapie cu produse care induc imunosupresie pe termen lung, pacienţi cu infecţie HIV şi CD4 < 200);*

*- sarcină în evoluţie.*

*False contraindicaţii:*

*- boli acute cu simptome minore, cu sau fără febră;*

*- reacţii postvaccinare locale de intensitate redusă sau medie (tumefiere locală, eritem local etc.), subfebrilitate sau febră de intensitate redusă (până la 38°C) după o primă doză de vaccin;*

*- dermatită de contact sau alte boli dermatologice cronice cunoscute şi la care medicul specialist opinează că nu există contraindicaţie de vaccinare;*

*- administrarea de antibiotice;*

*- perioada de convalescenţă;*

*- contactul recent cu o persoană diagnosticată cu o boală infecţioasă;*

*- istoric personal sau al unor rude de alergie la peniciline sau alte antibiotice;*

*- pacienţii infectaţi HIV, cu un nivel al CD4 >/= 200, în absenţa unor simptome clinic manifeste.*

*Precauţii:*

*- femeile aflate în perioada vârstei fertile pot efectua vaccinarea în afara stării de graviditate, respectiv anterior sarcinii sau imediat postpartum dacă prezintă absenţa imunităţii faţă de infecţia cu virusul varicelic, inclusiv dacă alăptează. Femeile trebuie să evite o sarcină/o nouă sarcină timp de 1 lună după fiecare doză de vaccin împotriva varicelei;*

*- evitarea pe cât posibil a contactul imediat după vaccinare cu următoarele persoane: care prezintă imunosupresie severă; femei în perioada gravidităţii care nu au avut varicelă în antecedente sau nu au fost vaccinate; nou-născuţi ale căror mame nu au avut varicelă sau nu au fost vaccinate;*

*- administrare recentă (sub 12 luni) de imunoglobuline - intervalul minim depinde de produs;*

*- boli acute în evoluţie cu simptome importante în prezenţa sau absenţa febrei;*

*- boli cronice în perioada de decompensare.*

*Pentru siguranţa şi asigurarea eficacităţii vaccinului, doza administrată va fi păstrată (eventual transportată şi păstrată) în condiţii standard, la frigider la 2°C - 8°C.*

*III. Medici prescriptori şi vaccinatori:*

*- medici prescriptori: medici de toate specialităţile aflaţi în contract cu casele de asigurări de sănătate;*

*- medici vaccinatori: (1) medici de familie, epidemiologi, boli infecţioase, pediatrie; (2) medici din orice altă specialitate care au un atestat de vaccinologie.*

*Toţi medicii vaccinatori trebuie să fie în contract pentru furnizarea de servicii de vaccinare cu direcţia de sănătate publică judeţeană/a municipiului Bucureşti, să deţină cont în RENV şi au obligaţia înregistrării administrării vaccinului şi raportării RAPI.*

**#M15**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 352 cod (J07AJ52): DCI VACCIN DIFTERO-TETANO-PERTUSSIS ACELULAR***

*I. Criterii de eligibilitate pentru prescripţia medicală de care beneficiază asiguraţii, fără contribuţie personală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate*

*1. gravide;*

*2. rapel la fiecare 10 ani de la doza anterioară, pentru adulţi, în raport cu antecedentele vaccinale;*

*3. persoane cu transplant medular/de celule stem hematopoietice;*

*4. contacţii fără titru detectabil de anticorpi (IgG) anti-pertussis ai persoanelor cu transplant.*

*II. Administrare*

*Vaccinul (adsorbit) diftero-tetano-pertussis acelular - dTpa (denumire comercială Adacel) - se administrează o doză (0,5 ml) prin injectare intramusculară (IM) de preferinţă în muşchiul deltoid la:*

*1. gravide, recomandat în intervalul dintre săptămâna 27 - 36 la fiecare sarcină;*

*2. adulţi, rapel o dată la 10 ani, în raport cu antecedentele vaccinale. Se va administra rapel la fiecare 10 ani de la doza anterioară sau se reia schema de vaccinare în situaţia în care nu există antecedente vaccinale sau nu sunt cunoscute;*

*3. persoane cu transplant medular/de celule stem hematopoietice, cu vârsta > 14 ani\*); vaccinarea se poate realiza cu cel puţin 3 săptămâni înainte de transplant şi la 3 - 6 luni după acesta;*

*4. contacţii fără titru detectabil de anticorpi (IgG) anti-pertussis ai persoanelor cu transplant, cu vârsta > 14 ani\*).*

*------------*

*\*) Persoanele care primesc transplant de celule stem se consideră nevaccinate.*

*NOTĂ:*

*La persoane tratate cu anticoagulante, cu trombocitopenie sau orice altă tulburare de coagulare care contraindică administrarea injecţiilor intramusculare, vaccinul poate fi administrat prin injectare subcutanată profundă, dacă beneficiul potenţial depăşeşte în mod clar riscurile.*

*Copiii au acces prin Programul Naţional de Imunizare şi aceste recomandări sunt destinate adulţilor.*

*Contraindicaţii absolute:*

*- antecedente de reacţii anafilactice la un vaccin care conţine dTpa sau componente ale acestuia.*

*Contraindicaţii temporare:*

*- afecţiuni febrile > 40°C.*

*Vaccinarea trebuie precedată de anamneză (în special referitor la istoricul vaccinării şi la apariţia unor evenimente adverse) şi de un examen clinic. Prezenţa unei infecţii minore şi/sau a subfebrilităţii nu trebuie să ducă la amânarea vaccinării.*

*- tratament imunosupresor - Imunogenitatea vaccinului poate fi redusă de tratament imunosupresor concomitent. Se recomandă amânarea vaccinării până la sfârşitul unui astfel de tratament concomitent;*

*- vaccinarea persoanelor cu imunodeficienţă cronică, cum sunt persoanele infectate cu HIV, este recomandată chiar dacă răspunsul imun poate fi limitat;*

*- vaccinul împotriva pertussis nu trebuie administrat persoanelor cu boli neurologice necontrolate terapeutic, cu epilepsie necontrolată terapeutic sau encefalopatie progresivă, până la stabilirea unui tratament şi stabilizarea afecţiunii.*

*Precauţii:*

*Vaccinul nu se administrează pe cale intravasculară, intradermică sau în zona fesieră.*

*Pentru siguranţa şi asigurarea eficacităţii vaccinului se recomandă ferm păstrarea lanţului de frig. Doza administrată va fi transportată şi păstrată la 2 - 8°C.*

*III. Medici prescriptori şi vaccinatori:*

*- medici prescriptori: medici de toate specialităţile aflaţi în contract cu casele de asigurări de sănătate;*

*- medici vaccinatori:*

*1. medici de familie, epidemiologi, boli infecţioase, pediatrie;*

*2. medici din alte specialităţi care deţin un atestat de vaccinologie.*

*Medicii vaccinatori au contract pentru furnizarea de servicii de vaccinare cu direcţia de sănătate publică judeţeană/a municipiului Bucureşti, deţin cont în RENV, înregistrează administrarea vaccinului, raportează RAPI.*

**#M15**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 353 cod (J07BD52): DCI VACCIN RUJEOLIC, RUBEOLIC, URLIAN (ROR)***

*I. Criterii de eligibilitate pentru prescripţie medicală de care beneficiază asiguraţii, fără contribuţie personală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate*

*1. persoane cu transplant medular;*

*2. contacţii fără titru detectabil de anticorpi (IgG) ai persoanelor cu transplant de organe, ţesuturi sau celule de origine umană.*

*II. Administrare*

*Mod de administrare*

*Persoanele posttransplant medular pot fi vaccinate cu vaccinul ROR la 24 luni posttransplant dacă sunt considerate imunocompetente.*

*Vaccinul trebuie să fie injectat subcutanat (s.c.) sau intramuscular (i.m.) în regiunea deltoidiană sau în regiunea anterolaterală a coapsei.*

*Vaccinul trebuie administrat obligatoriu subcutanat la pacienţi cu trombocitopenie sau cu orice tulburare de coagulare.*

*Vaccinul ROR poate fi administrat în aceeaşi şedinţă vaccinală cu unul sau mai multe vaccinuri inactivate (gripal, DTaP, IPV, Haemophilus influenzae tip B, vaccin împotriva hepatitei B, vaccin pneumococic, COVID-19), în locuri de administrare diferite.*

*Vaccinul ROR poate fi administrat concomitent sau cu o lună înainte sau cu o lună după administrarea altor vaccinuri cu virusuri vii (vaccin varicelic, zosterian, rotaviral, împotriva febrei galbene).*

*Particularităţile vaccinului ROR cu virusuri vii atenuate (denumire comercială M-M-Rvaxpro şi Priorix)*

*Se administrează subgrupelor populaţionale prevăzute la pct. I cu vârsta de 12 luni şi peste, 1 doză la o dată aleasă. Pentru persoanele care nu au prezentat răspuns imunologic la prima doză se poate administra o a doua doză la cel puţin 4 săptămâni după prima doză.*

*Contraindicaţii absolute la vaccinul ROR:*

*- reacţii anafilactice în antecedente la acelaşi vaccin sau la componente ale vaccinului, antecedente de hipersensibilitate la orice vaccinuri rujeolice, urliene sau rubeolice sau la oricare dintre excipienţi, inclusiv neomicină;*

*- imunodeficienţă primară sau secundară umorală sau celulară severă, de exemplu: imunodeficienţă combinată severă, hipogamaglobulinemie şi SIDA sau infecţie cu HIV simptomatică sau un procent de limfocite-T CD4+ specific vârstei la copii cu vârsta sub 12 luni: CD4+ < 25%; copii cu vârsta între 12 şi 35 luni: CD4+ < 20%; copii cu vârsta între 36 şi 59 luni: CD4+ < 15%, la adulţi nr. limfociteT CD4+ mai mici de 200/mm3.*

*False contraindicaţii la vaccinul ROR - vaccinarea poate fi efectuată în aceste cazuri:*

*- persoanele cărora li se administrează corticosteroizi topic, inhalator sau parenteral în doze mici (de exemplu, pentru terapia crizei astmului sau terapia de substituţie). O doză de corticosteroizi imunosupresoare este considerată a fi de 20 mg sau 2 mg/kg greutate corporală pe zi de prednison sau echivalent timp de >/= 2 săptămâni;*

*- antecedente heredo-colaterale de imunodeficienţă congenitală sau ereditară. Se administrează cu precauţie, doar dacă beneficiile depăşesc riscurile;*

*- IACRS, afecţiuni acute nonfebrile;*

*- atopia (rinita, conjuctivita, astmul bronşic, dermatita atopică);*

*- intervenţii chirurgicale sau stomatologice;*

*- investigaţii de rutină pentru alte afecţiuni;*

*- diareea cu afebrilitate;*

*- alergia la ou;*

*- bolile neurologice;*

*- infecţie HIV asimptomatică sau uşor simptomatică;*

*- test cutanat la tuberculină pozitiv;*

*- testare simultană cu tuberculină;*

*- alăptarea;*

*- antecedente personale sau herodo-colaterale de convulsii sau leziuni cerebrale. Se administrează cu precauţie, doar dacă beneficiile depăşesc riscurile;*

*- sarcina la contacţii persoanei vaccinate (contact apropiat al persoanei vaccinate cu o persoană cu imunosupresie).*

*Contraindicaţii temporare la vaccinul ROR:*

*- sarcina. În plus, sarcina trebuie evitată timp de 1 lună după vaccinare;*

*- tuberculoză activă netratată. Persoanele care se află în tratament pot fi vaccinate;*

*- discrazii sanguine, leucemii, limfoame de orice tip sau alte neoplasme maligne care afectează sistemele hematopoietic şi limfatic;*

*- afecţiuni febrile (boli cu febră > 38,5°C);*

*- imediat posttransplant medular. Pacientul poate fi vaccinat ROR la 24 luni posttransplant medular, dacă subiectul devine imunocompetent;*

*- vaccinurile viu atenuate nu se administrează la pacienţii cu transplant medular care prezintă sindrom cronic de grefă contra gazdei (SGCG) activ;*

*- imunodeficienţa tranzitorie (limfociteT CD4+ mai mici de 200/mm3);*

*- terapie imunosupresivă curentă (inclusiv doze mari de corticosteroizi - peste 20 mg/kg corp prednison.*

*Precauţii:*

*- în cazul donatorului de celule stem sau transplant organe solide, vaccinarea va fi efectuată cu cel puţin 4 săptămâni anterior donării;*

*- în cazul primitorului de transplant, atunci când este necesar tratament imunosupresor anterior, vaccinul va fi administrat cu >/= 4 săptămâni anterior curei imunosupresoare;*

*- administrarea de produse din sânge care conţin anticorpi antirujeolici, antiurlieni sau antirubeolici, inclusiv preparate cu imunoglobulină, trebuie evitată timp de 1 lună după administrarea unei doze de M-M-RvaxPro, cu excepţia cazului când este considerată esenţială.*

*III. Medici prescriptori şi vaccinatori:*

*- medici prescriptori: medici de toate specialităţile aflaţi în contract cu casele de asigurări de sănătate;*

*- medici vaccinatori:*

*1. medici de familie, epidemiologi, boli infecţioase, pediatrie;*

*2. medici din orice altă specialitate care au un atestat de vaccinologie.*

*Toţi medicii vaccinatori trebuie să fie în contract pentru furnizarea de servicii de vaccinare cu direcţia de sănătate publică judeţeană/a municipiului Bucureşti, să deţină cont în RENV şi au obligaţia înregistrării administrării vaccinului şi raportării RAPI.*

**#M15**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 354 cod (J07BC01): DCI VACCIN HEPATITIC B***

*I. Criterii de eligibilitate pentru prescripţie medicală de care beneficiază asiguraţii, fără contribuţie personală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate:*

*1. persoane dializate nevaccinate înainte de 1995 sau pacienţi dializaţi cronic care necesită doze booster (rapel) documentate serologic;*

*2. persoane cu infecţie HIV/SIDA;*

*3. persoane cu transplant de organe, ţesuturi sau celule de origine umană;*

*4. persoane care beneficiază de terapie imunosupresoare;*

*5. contacţii direcţi ai cazurilor confirmate cu hepatită B;*

*6. persoane cu hepatopatii cronice (hepatită C, ciroză, ficat nonalcoolic, hepatită autoimună, nivel persistent al ALT/AST de 2 ori mai mare decât normalul);*

*7. personal de specialitate medico-sanitar şi auxiliar sanitar nevaccinat sau cu nivel al Ac antiHBs mai mic de 10 UI, după 3 doze de vaccin hepatitic B;*

*8. persoane cu asplenie;*

*9. persoane cu diabet zaharat pentru grupa de vârstă 19 - 59 de ani; pentru persoanele cu vârsta peste 60 de ani, recomandarea rămâne la latitudinea medicului curant;*

*10. persoane cu boli ereditare predispozante pentru ciroza hepatică: boala Wilson, deficit de alpha-1 antitripsină, hemocromatoză.*

*II. Administrare*

*Se utilizează vaccinul recombinant împotriva hepatitei B care conţine antigenul major de suprafaţă al virusului, obţinut prin tehnologia ADN recombinant, pentru persoanele prevăzute la pct. I neimunizate anterior faţă de infecţiile produse de toate subtipurile cunoscute de VHB.*

*Vaccinul trebuie administrat intramuscular, în regiunea deltoidiană, atât la adulţi, cât şi la copii.*

*Vaccinul nu trebuie administrat în regiunea fesieră sau intradermic, deoarece răspunsul imun poate fi redus.*

*În mod excepţional, vaccinul poate fi administrat subcutanat, la pacienţii cu trombocitopenie sau alte tulburări de coagulare.*

*Vaccinarea nu este contraindicată în timpul sarcinii, dar de obicei nu este administrată de rutină femeilor gravide cu risc scăzut de infectare. Cu toate acestea, dacă riscul de infectare este crescut, poate fi luată în considerare vaccinarea în timpul sarcinii.*

*Particularităţile vaccinului hepatitic B concentraţia 10 µg/0,5 ml (denumire comercială Engerix B 10 µg/0,5 ml, Euvax B pediatric 10 µg/0,5 ml)*

*Se administrează subgrupelor populaţionale prevăzute la pct. I, cu vârsta < 16 ani.*

*I. Schema de imunizare primară:*

*a) 1 doză (0,5 ml) la 0, 1 şi 6 luni necesită un timp mai îndelungat pentru a conferi protecţie, dar determină producerea unor titruri mai înalte de anticorpi anti-HBs. A doua doză se administrează la 1 lună de la administrarea primei doze. A treia doză se administrează la 6 luni de la administrarea primei doze;*

*b) 1 doză (0,5 ml) la 0, 1 şi 2 luni conferă protecţie mai rapidă (schema de imunizare primară accelerată). Se recomandă în principal în cazul expunerii cunoscute sau prezumtive la VHB.*

*II. Rapel:*

*a) nu a fost încă stabilită necesitatea administrării unei doze de rapel în cazul indivizilor sănătoşi, cărora li s-a administrat o schemă completă de vaccinare primară la 0, 1 şi 6 luni;*

*b) pentru pacienţii cu risc crescut de a contacta HBV, dacă titrul Ac anti-HBs scade sub 10 UI/l, este oportună administrarea unei doze de rapel;*

*c) 1 doză de rapel la 12 luni de la administrarea primei doze, la pacienţii la care s-a utilizat schema de imunizare primară accelerată.*

*Particularităţile vaccinului hepatitic B concentraţia 20 µg/1 ml (denumire comercială Engerix B 20 µg/1 ml, Euvax B adult 20 µg/1 ml)*

*Se administrează subgrupelor populaţionale prevăzute la pct. I, cu vârsta >/= 16 ani.*

*I. Schema de imunizare primară:*

*a) 1 doză (1 ml) la 0, 1 şi 6 luni (necesită un timp mai îndelungat pentru a conferi protecţie, dar determină producerea unor titruri mai înalte de anticorpi anti-HBs). A doua doză se administrează la 1 lună de la administrarea primei doze. A treia doză se administrează la 6 luni de la administrarea primei doze;*

*b) 1 doză (1 ml) la 0, 1 şi 2 luni conferă protecţie mai rapidă (schema de imunizare primară accelerată). Se recomandă în principal în cazul expunerii cunoscute sau prezumtive la VHB;*

*c) la pacienţii hemodializaţi cronic - câte 2 doze (2 ml) la 0, 1, 2 şi 6 luni. Schema de imunizare poate fi ajustată, în vederea menţinerii unui titru de anticorpi anti HBs peste nivelul protector acceptat de 10 UI/L.*

*II. Rapel:*

*a) nu a fost încă stabilită necesitatea administrării unei doze de rapel în cazul indivizilor sănătoşi, cărora li s-a administrat o schemă completă de vaccinare primară la 0, 1 şi 6 luni;*

*b) pentru pacienţii cu risc crescut de a contacta HBV, dacă titrul Ac anti-HBs scade sub 10 UI/l, este oportună administrarea unei doze de rapel;*

*c) 1 doză de rapel la 12 luni de la administrarea primei doze, la pacienţii la care s-a utilizat schema de imunizare primară accelerată.*

*III. Contraindicaţii şi precauţii*

*Contraindicaţii absolute:*

*- hipersensibilitate cunoscută la componentele vaccinului împotriva hepatitei B (cum ar fi drojdia sau proteinele din ouă);*

*- reacţie severă la o doză anterioară de vaccin împotriva hepatitei B.*

*False contraindicaţii:*

*- alergii minore sau condiţii medicale comune, care nu au legătură cu componentele vaccinului, nu constituie contraindicaţii;*

*- alergii la antibiotice sau alte medicamente;*

*- în general, vaccinul împotriva hepatitei B este considerat sigur pentru majoritatea persoanelor.*

*Contraindicaţii temporare:*

*- boală acută cu febră moderată sau severă. Se poate amâna vaccinarea până când persoana este recuperată complet.*

*În cazul unei reacţii alergice minore la o doză anterioară de vaccin împotriva hepatitei B, vaccinarea poate fi amânată până se efectuează o evaluare medicală adecvată.*

*Precauţii:*

*- dacă persoana a avut o reacţie severă la o doză anterioară de vaccin împotriva hepatitei B, se poate efectua o evaluare medicală detaliată pentru a decide dacă beneficiile vaccinării depăşesc riscurile potenţiale;*

*- persoanele cu sistem imunitar slăbit sau care primesc tratamente imunosupresoare ar trebui să fie conştiente că răspunsul la vaccin poate fi mai scăzut. Cu toate acestea, vaccinarea poate fi încă benefică în astfel de cazuri, deoarece poate oferi o anumită protecţie împotriva hepatitei B;*

*- se justifică evaluarea titrului de AcHBs la o lună după completarea schemei de vaccinare la 0, 1 şi 6 luni.*

*IV. Medici prescriptori şi vaccinatori:*

*- medici prescriptori: medici de toate specialităţile aflaţi în contract cu casele de asigurări de sănătate;*

*- medici vaccinatori: (1) medici de familie, epidemiologi, boli infecţioase, pediatrie; (2) medici din orice altă specialitate care au un atestat de vaccinologie.*

*Toţi medicii vaccinatori trebuie să fie în contract pentru furnizarea de servicii de vaccinare cu direcţia de sănătate publică judeţeană/a municipiului Bucureşti, să deţină cont în RENV şi au obligaţia înregistrării administrării vaccinului şi raportării RAPI.*

**#M15**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 355 cod (J07BM03): DCI VACCIN PAPILOMAVIRUS***

*I. Criterii de eligibilitate pentru prescripţia medicală de care beneficiază asiguraţii\*), cu sau fără contribuţie personală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate*

*1. persoane (de ambele sexe) cu vârsta >/= 11 ani şi < 19 ani;*

*2. femei cu vârsta >/= 19 ani şi </= 45 ani.*

*------------*

*\*) Nivelul de compensare pentru fiecare categorie de vârstă/de risc este stabilit în Ordinul ministrului sănătăţii nr. 3.120/2023 pentru aprobarea segmentelor populaţionale care beneficiază de prescrierea, eliberarea şi decontarea în regim de compensare a medicamentelor imunologice folosite pentru producerea imunităţii active sau folosite pentru prevenirea unor boli transmisibile.*

*II. Administrare*

*1. Mod de administrare*

*Vaccinul trebuie administrat prin injectare intramusculară. Locul de injectare preferat este în regiunea deltoidiană a braţului sau în regiunea antero-laterală superioară a coapsei.*

*Vaccinul nu trebuie injectat intravascular, subcutanat sau intradermic.*

*Vaccinul nu trebuie amestecat în aceeaşi seringă cu niciun alt vaccin şi soluţie. Dacă vaccinul trebuie administrat în acelaşi timp cu alt vaccin injectabil, vaccinurile trebuie administrate întotdeauna în locuri diferite de injectare.*

*Se recomandă continuarea schemei de vaccinare cu acelaşi tip de vaccin cu care s-a iniţiat schema.*

*2. Schema de vaccinare cu vaccin papilomavirus uman 9-valent (denumire comercială Gardasil 9)*

*Se recomandă ca prima administrare a vaccinului să se realizeze până la vârsta de 14 ani.*

*Vaccinul se poate administra în următoarele scheme:*

*a) persoane cu vârsta de 11 până la 14 ani inclusiv, la momentul primei administrări: schema cu 2 doze (0, 6 - 13 luni). A doua doză trebuie administrată într-un interval de 6 până la 13 luni după prima doză;*

*b) persoane cu vârsta de 15 ani şi peste la momentul primei administrări:*

*Se utilizează schema cu 3 doze (0, 2 şi 6 luni).*

*A doua doză trebuie administrată la cel puţin o lună după prima doză.*

*A treia doză trebuie administrată la cel puţin 3 luni după cea de-a doua doză.*

*Toate cele trei doze trebuie administrate în decursul unei perioade de 1 an.*

*Nu s-a stabilit necesitatea unei doze de rapel.*

*NOTĂ:*

*Pentru persoanele cu vârsta >/= 18 ani, dar < 19 ani la momentul primei administrări, se va elibera reţeta pentru toate cele 3 doze necesare pentru efectuarea schemei complete.*

*3. Contraindicaţii absolute:*

*- istoric de reacţie alergică severă la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi;*

*- istoric de reacţie alergică severă după administrarea anterioară de vaccin papilomavirus uman.*

*4. Contraindicaţii temporare:*

*- nu se administrează pe perioada sarcinii;*

*- boli acute febrile.*

*5. False contraindicaţii:*

*- prezenţa unei infecţii minore, cum este o infecţie uşoară a tractului respirator superior;*

*- convalescenţa după infecţii;*

*- tratamentul cu antibiotice;*

*- test citologic cu modificări;*

*- alăptarea;*

*- administrarea de contraceptive orale;*

*- diagnostic de cancer provocat de HPV.*

*Vaccinarea antiHPV cu 2 sau 3 doze, în funcţie de vârstă, se recomandă la persoanele cu imunosupresie (indiferent de cauză) care nu prezintă contraindicaţii relative sau absolute la momentul vaccinării.*

*6. Precauţii:*

*- la persoanele cu trombocitopenie sau cu orice tip de tulburări de coagulare pot apărea sângerări după administrarea intramusculară;*

*- la persoanele cu imunosupresie este posibil că răspunsul imun după vaccinare să nu fie la titruri înalte de anticorpi.*

*Se va avea în vedere respectarea riguroasă a lanţului de frig.*

*III. Medici prescriptori şi vaccinatori:*

*- medici prescriptori: medici de toate specialităţile aflaţi în contract cu casele de asigurări de sănătate;*

*- medici vaccinatori:*

*1. medici de familie, epidemiologi, boli infecţioase, pediatrie;*

*2. medici din orice altă specialitate care au un atestat de vaccinologie.*

*Toţi medicii vaccinatori trebuie să fie în contract pentru furnizarea de servicii de vaccinare cu direcţia de sănătate publică judeţeană/a municipiului Bucureşti, să deţină cont în RENV şi au obligaţia înregistrării administrării vaccinului şi raportării RAPI.*

**#B**

ANEXA 2

**Protocoale terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente unor afecţiuni/grup de afecţiuni**

**#CIN**

***NOTĂ:***

*În cadrul acestei anexe, legiuitorul nu a fost consecvent în ceea ce priveşte semnele de punctuaţie de la sfârşitul elementelor din enumerări şi de la sfârşitul explicaţiilor. În unele cazuri semnul de punctuaţie lipseşte, iar în alte cazuri semnul de punctuaţie este punct şi virgulă (;) sau punct (.).*

*Menţionăm că toate semnele de punctuaţie au fost păstrate exact în forma în care au fost publicate în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 474 bis din 6 mai 2021 (în care a fost publicat actul de bază) şi în Monitoarele Oficiale în care au fost publicate actele modificatoare.*

**#B**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

|NR. | Cod | DENUMIRE |

| | Protocol | |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1 | AE01E | DIABET ZAHARAT |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 2 | B008D | PROFILAXIA ŞI TRATAMENTUL TROMBOEMBOLISMULUI VENOS |

| | | ÎN AMBULATOR |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 3 | B013K | MEDICAŢIA ADJUVANTĂ TERAPIEI ANTIVIRALE ÎN HEPATITE|

| | | CRONICE |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 4 | BD01D | HEMOFILIA A şi B şi BOALA VON WILLEBRAND |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 5 | C005I | SARTANI ÎN INSUFICIENŢA CARDIACĂ |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 6 | CI01I-HTP | HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PULMONARĂ: SILDENAFILUM, |

| | | BOSENTANUM, AMBRISENTANUM, MACITENTANUM, RIOCIGUAT |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 7 | H005E | ACROMEGALIE ŞI GIGANTISM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 8 | H006C | TUMORI NEUROENDOCRINE - TRATAMENT CU ANALOGI DE |

| | | SOMATOSTATINĂ |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**#M3**

*| 9 | J05AP | HEPATITĂ CRONICĂ ŞI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHC - |*

*| | | MEDICAMENTE CU ACŢIUNE ANTIVIRALĂ DIRECTĂ |*

*| | | (INTERFERON-FREE) |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#B**

| 10 | L002G | SCLEROZA MULTIPLĂ - TRATAMENT IMUNOMODULATOR |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 11 | L04AA26 | LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC - AGENŢI BIOLOGICI: |

| | | BELIMUMABUM\*\*1 |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 12 | L014AE | FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 13 | L022B | EPOETINUM ÎN ANEMIA ONCOLOGICĂ |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 14 | L034K | BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 15 | L039M | ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ - AGENŢI BIOLOGICI: |

| | | ADALIMUMABUM\*\*1, ETANERCEPTUM\*\*1, ABATACEPTUM\*\*1, |

| | | TOCILIZUMABUM\*\*1, GOLIMUMABUM\*\*1 |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**#M5**

*| 16 | L040M | ARTROPATIA PSORIAZICĂ - AGENŢI BIOLOGICI: |*

*| | | ADALIMUMABUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), |*

*| | | CERTOLIZUMABUM\*\*1, ETANERCEPTUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI |*

*| | | BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM\*\*1, INFLIXIMABUM\*\*1 |*

*| | | (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM\*\*1, |*

*| | | IXEKIZUMABUM\*\*1, GUSELKUMABUM\*\*1Ω ŞI REMISIVE |*

*| | | SINTETICE ŢINTITE (ts - DMARDs): TOFACITINIB\*\*1 |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#B**

| 17 | L041M | SPONDILOARTRITA AXIALĂ, INCLUSIV SPONDILITA |

| | | ANCHILOZANTĂ - AGENŢI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM\*\*1 |

| | | (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM\*\*1, |

| | | ETANERCEPTUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), |

| | | GOLIMUMABUM\*\*1, INFLIXIMABUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI |

| | | BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM\*\*1 |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**#M3**

*| 18 | L043M | POLIARTRITA REUMATOIDĂ - AGENŢI BIOLOGICI: |*

*| | | INFLIXIMABUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), |*

*| | | ETANERCEPTUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), |*

*| | | ADALIMUMABUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), |*

*| | | GOLIMUMABUM\*\*1, CERTOLIZUMABUM\*\*1, RITUXIMABUM\*\*1 |*

*| | | (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), TOCILIZUMABUM\*\*1, |*

*| | | ABATACEPTUM\*\*1 ŞI REMISIVE SINTETICE ŢINTITE: |*

*| | | BARICITINIB\*\*1, TOFACITINIB\*\*1, UPADACITINIB\*\*1 |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#M1**

*| 19 | L044L | PSORIAZIS CRONIC SEVER (ÎN PLĂCI) - AGENŢI |*

*| | | BIOLOGICI ŞI TERAPII CU MOLECULE MICI CU |*

*| | | ACŢIUNE INTRACELULARĂ |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#B**

| 20 | LB01B | HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ ŞI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHB |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**#M1**

*| 21 | M003M | OSTEOPOROZA - ACIDUM ALENDRONICUM\*\*; ACIDUM |*

*| | | RISEDRONICUM\*\*; ACIDUM ZOLENDRONICUM\*\*; |*

*| | | COMBINAŢII (ACIDUM ALENDRONICUM + |*

*| | | COLECALCIFEROLUM)\*\*; DENOSUMABUM (Prolia)\*\*; |*

*| | | TERIPARATIDUM\*\* (original şi biosimilar) |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#B**

| 22 | N025G | DUREREA NEUROPATĂ |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 23 | N030C | DUREREA CRONICĂ DIN CANCER |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 24 | NG01G | TERAPIA MEDICAMENTOASĂ CRONICĂ A EPILEPSIEI |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**#M5**

*| 25 | R03DX05- | URTICARIE CRONICĂ SPONTANĂ - TERAPIE BIOLOGICĂ |*

*| | UCS | |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#M11**

*| 26 | A10BK01-03| INSUFICIENŢĂ CARDIACĂ CRONICĂ CU FRACŢIE DE EJECŢIE|*

*| | | REDUSĂ |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#M12**

*| 27 | D11AH- | DERMATITA ATOPICĂ - AGENŢI BIOLOGICI: |*

*| | L04AA | DUPILUMABUM\*\*1Ω ŞI INHIBITORI DE JAK: |*

*| | | BARICITINIBUM\*\*1Ω |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#M13**

*| 28 | B01AE- | ANTICOAGULANTE ORALE NON-ANTI VITAMINA K (NOAC) |*

*| | B01AF | |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#M1**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 1 cod (AE01E): DIABET ZAHARAT***

***Introducere:***

*Diabetul zaharat (DZ) se defineşte ca un grup de tulburări metabolice care pot avea etiopatogenie multiplă, caracterizată prin modificări ale metabolismului glucidic, lipidic şi proteic, rezultate din deficienţa în insulinosecreţie, insulinorezistenţă sau ambele şi care are ca element de definire până în prezent valoarea glicemiei. (după definiţia OMS-1999).*

*Diabetul este o condiţie definită prin nivelul de hiperglicemie care generează risc de afectare microvasculară (retinopatie, nefropatie şi neuropatie). Acesta este asociat cu speranţa de viaţă redusă, morbiditate semnificativă din cauza complicaţiilor specifice asociate diabetului zaharat, risc crescut de complicaţii macrovasculare (boală cardiacă ischemică, accident vascular cerebral şi boli vasculare periferice), şi diminuarea calităţii vieţii (după definiţia WHO/IDF 2012).*

***Screening-ul diabetului şi prediabetului la adulţii asimptomatici***

*• Testarea trebuie luată în considerare la adulţi supraponderali sau obezi (IMC >/= 25 kg/m2) care au unul sau mai mulţi dintre următorii factori de risc:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| • Rudă de gradul I cu diabet |*

*| • Rasă/etnie cu risc ridicat (de exemplu, afro-american, latin, |*

*| american nativ, asiatic american) |*

*| • Istoric de boală cardiovasculară |*

*| • Hipertensiune arterială (>/= 140/90 mmHg sau pe terapie pentru |*

*| hipertensiune) |*

*| • Nivelul de colesterol HDL < 35 mg/dL şi/sau un nivel de |*

*| trigliceride > 250 mg/dL |*

*| • Femeile cu sindrom de ovar polichistic |*

*| • Sedentarismul |*

*| • Alte afecţiuni clinice asociate cu rezistenţa la insulină (ex. |*

*| Obezitate severă, acantosis nigricans) |*

*| • Pacienţii cu prediabet (A1C = 5.7 - 6.4%, alterarea glicemiei a |*

*| jeun sau alterarea toleranţei la glucoză) trebuie testaţi anual. |*

*| • Femeile care au fost diagnosticate cu diabet gestaţional sau care |*

*| au născut feţi cu greutatea la naştere > 4000 g. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| • Pentru toţi pacienţii, în special cei cu suprapondere/obezitate, |*

*| testarea trebuie să înceapă la vârsta de 45 de ani. |*

*| • Dacă rezultatele sunt normale, testarea trebuie repetată la |*

*| intervale de minimum 3 ani, luând în considerare testarea mai |*

*| frecventă în funcţie de rezultatele iniţiale şi de starea riscului. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Criteriile de diagnostic ale diabetului zaharat (DZ)***

***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

***| HbA1c >/= 6.5% |***

***| SAU |***

***| Glicemie plasmatică a jeun >/= 126 mg/dl |***

***| Statusul a jeun este definit ca lipsa aportului caloric |***

***| pentru cel puţin 8 ore |***

***| SAU |***

***| Glicemie plasmatică la 2 ore pe TTGO >/= 200 mg/dl |***

***| TTGO se efectuează cu 75 g glucoză anhidră |***

***| dizolvată în apă |***

***| SAU |***

***| Glicemie plasmatică în orice moment al zilei |***

***| >/= 200 mg/dl în prezenţa simptomelor de |***

***| hiperglicemie |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***Figura 1.***

*În absenţa simptomelor clare de hiperglicemie (poliurie, polidipsie, polifagie, scădere ponderală), rezultatele trebuie confirmate prin testarea repetată într-o zi separată. (figura 1). Adaptat şi modificat după [1], [2].*

***Criterii de diagnostic pentru prediabet***

***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

***| Alterarea glicemiei a jeun |***

***| Glicemie plasmatică a jeun = 100 - 125 mg/dl |***

***| Statusul a jeun este definit ca lipsa aportului caloric |***

***| pentru cel puţin 8 ore |***

***| |***

***| Alterarea toleranţei la glucoză |***

***| Glicemie plasmatică la 2 ore pe TTGO = 140 - 199 mg/dl |***

***| TTGO se efectuează cu 75 g glucoză anhidră |***

***| dizolvată în apă |***

***| OR |***

***| HbA1c >/= 5.7 - 6.4% |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***Figura 2. Criterii de diagnostic pentru prediabet.*** *Adaptat şi modificat după [1], [2].*

***Depistarea şi diagnosticul diabetului zaharat gestaţional (DZG)***

*• Screeningul DZG se recomandă în săptămânile 24 - 28 de sarcină la femeile însărcinate necunoscute anterior cu diabet*

*• Se recomandă evaluarea femeilor diagnosticate cu DZG, pentru diabet persistent la 6 - 12 săptămâni postpartum, utilizând TTGO şi criterii de diagnosticare pentru populaţia generală*

*• Femeile cu antecedente de DZG ar trebui să facă o examinare pe tot parcursul vieţii pentru dezvoltarea diabetului sau prediabetului cel puţin o dată la 3 ani*

*• Se recomandă screeningul DZ tip 2 nediagnosticat, la prima vizită prenatală la femeile cu factori de risc, utilizând criterii de diagnosticare pentru populaţia generală*

*• Pentru diagnosticul DZG se efectuează TTGO cu 75 g glucoza anhidră, cu măsurarea glucozei plasmatice a jeun şi la 1 şi 2 h, în perioada 24 - 28 săptămâni de sarcină, la femeile care nu au fost diagnosticate anterior cu diabet*

*• TTGO trebuie efectuat dimineaţa, după un repaus alimentar de cel puţin 8 ore.*

*• Diagnosticul de diabet gestaţional se face atunci când oricare dintre următoarele valori plasmatice ale glicemiei sunt mai mari sau egale cu:*

*• Glicemie a jeun: 92 mg/dL*

*• Glicemie la 1 h în cursul TTGO: 180 mg/dL*

*• Glicemie la 2 h în cursul TTGO: 153 mg/dL*

***Clasificarea etiologică a diabetului zaharat (DZ)***

*1.* ***Diabet zaharat tip 1*** *(distrugerea celulelor β, care induce deficit absolut de insulină)*

*• Autoimun (90% din cazuri)*

*• Idiopatic (10% din cazuri)*

*2.* ***Diabet zaharat tip 2*** *(defect secretor de insulină progresiv şi rezistenţă la insulină)*

*3.* ***Diabet zaharat gestaţional*** *(diabet diagnosticat în intervalul 24 - 28 săptămâni de sarcină).*

*4.* ***Tipuri specifice de diabet*** *- diabet secundar.*

*•* ***Defecte genetice ale funcţiei celulelor β*** *(MODY - Diabetul zaharat al tinerilor cu debut la maturitate.)*

*•* ***Defecte genetice ale acţiunii insulinei*** *(rezistenţă la insulină de tip A etc.)*

*•* ***Afecţiuni ale pancreasului exocrin*** *(pancreatită acută/cronică, traumă, pancreatectomie, neoplazie, fibroză chistică, hemocromatoză, etc.)*

*•* ***Endocrinopatii*** *(sindrom Cushing, acromegalie, feocromocitom, glucagonom etc.)*

*•* ***Indus de medicamente/substanţe chimice*** *(glucocorticoizi, tiazide etc.)*

*•* ***Infecţii*** *(rubeolă congenitală, citomegalovirus etc.)*

*• Forme neobişnuite de* ***boli autoimune*** *(anticorpi anti-receptor insulinic, sindromul "Omuli rigid"), etc.*

*• Alte* ***sindroame genetice*** *(sindromul Down, coreea Huntington, sindromul Klineffelter, sindromul Prader Willy, sindromul Turner, etc.)*

***CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ ŞI STADIALĂ A DIABETULUI***

*DZ tip 1 este caracterizat prin insuficienţă beta-celulară severă, ca urmare a distrucţiei autoimune a celulelor beta-insulare (cel mai frecvent) sau din cauze necunoscute (idiopatic).*

*DZ tip 2 este caracterizat prin insuficienţă beta-celulară progresivă, rezistenţă la insulină şi creşterea producţiei hepatice de glucoză. Diferitele modalităţi terapeutice reflectă atât acest caracter progresiv cât şi heterogenitatea bolii rezultată, între altele, din asocierea în cote-părţi diferite ale acestor defecte patogenetice principale. (figura 3)*

***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

***| Stadii clinice evolutive |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| Stadii |Normoglicemie| Hiperglicemie |***

***| evolutive | | |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| Tipuri de | Glicoreglare|Alterarea | Diabet zaharat |***

***| Diabet | normală |toleranţei|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| | |la glucoză|Nu |Necesită|Necesită |***

***| | |Glicemie |necesită|insulină|insulină |***

***| | |bazală |insulină|pentru |pentru |***

***| | |modificată| |control |supravieţuire|***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| Diabet | <--------|----------|------------------------> |***

***| zaharat | | | |***

***| tip 1 | <--------|----------|----------> |***

***| | | | |***

***| | <--------|----------|----------> |***

***| | | | |***

***| Diabet | <--------|----------|----------> |***

***| zaharat | | | |***

***| tip 2 | | | |***

***| | | | |***

***| Alte | | | |***

***| tipuri | | | |***

***| Specific | | | |***

***| | | | |***

***| Diabet | | | |***

***| Gestaţional| | | |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***Figura 3. Stadiile evolutive ale diabetului zaharat.*** *Adaptat şi modificat după [1], [2].*

*La nivel mondial, populaţia se confruntă cu o pandemie de diabet zaharat tip 2, datorată occidentalizării modului de viaţă, îmbătrânirii populaţiei, urbanizării, care au drept consecinţe modificări ale alimentaţiei, adoptarea unui stil de viaţă sedentar şi dezvoltarea obezităţii. Prevalenţa DZ diferă semnificativ în funcţie de populaţia studiată, vârstă, sex, statutul socio-economic şi stilul de viaţă. Predicţiile pentru anul 2025 sunt îngrijorătoare şi conform aprecierilor ADA, prevalenţa DZ va atinge 9% la nivel global. În România, conform datelor din studiul PREDATORR, în anul 2016 prevalenţa DZ era de 11,6%, iar a prediabetului de 16,5%,*

*Obiectivul protocolului este de a recomanda diabetologilor algoritmul şi criteriile de tratament conform ghidurilor internaţionale, validate de date clinice recente, precum şi de practică medicală curentă, asigurând abordarea integrată a diabetului zaharat şi a complicaţiilor asociate, cu un management adecvat al costurilor. Protocolul se bazează în principal pe recomandările din Consensul ADA/EASD 2018 cu actualizările din 2019 şi pe recomandările ADA2020, acestea fiind cele mai larg recunoscute seturi de recomandări la nivel mondial în ceea ce priveşte managementul diabetului zaharat. [2]*

*Protocolul stabileşte modalităţi generale de abordare terapeutică (farmacologice şi nefarmacologice) în DZ nou descoperit, precum şi pe parcursul istoriei naturale a bolii.*

*Ţintele terapeutice sunt cele menţionate în ghidurile actualizate IDF[1], ADA[2] şi EASD[3]*

*Ţintele terapeutice vor fi adaptate în funcţie de speranţa de viaţă, de comorbidităţi, de dorinţa şi posibilităţile pacientului de automonitorizare şi control şi vor viza controlul glicemic, controlul tensiunii arteriale, controlul lipidic şi controlul ponderal.*

***Stabilirea obiectivelor glicemice individualizate***

*Managementul hiperglicemiei la pacienţii cu DZ este evaluat prin:*

*• Dozarea* ***hemoglobinei glicate (HbA1c)*** *se recomandă la interval de 6 luni pentru pacienţii care au un control glicemic optim şi stabil şi la interval de 3 luni la pacienţii la care nu se ating obiectivele glicemice individualizate sau la pacienţii la care s-a modificat terapia antidiabetică [ADA2020].*

*•* ***Automonitorizare glicemică*** *este eficientă pentru ajustarea medicaţiei de către pacienţi, în special în cazul insulinoterapiei, dar se pot omite hipoglicemii asimptomatice, apărute în special în cursul nopţii.*

*•* ***Monitorizare glicemică continuă*** *(evaluarea nivelului glucozei din ţesutul interstiţial prin intermediul sistemelor de monitorizare glicemică continuă) permite evaluarea eficacităţii şi siguranţei (frecvenţa şi severitatea hipoglicemiilor) tratamentului insulinic.*

***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

***| ADA |***

***| |***

***| HbA1c: < 7,0%\* |***

***| Glicemie capilară preprandială: 90 - 130 mg/dl\* |***

***| Glicemie capilară postprandială+: < 180 mg/dl |***

***| |***

***| \* Obiectivele trebuie individualizate. |***

***| + Determinarea glicemiei postprandiale trebuie |***

***| făcută la 1 - 2 ore după începutul mesei. |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

*Obiectivele glicemice individuale. Adaptat şi modificat după [2], [3].*

*Obiectivele glicemice trebuie individualizate în funcţie de riscul de hipoglicemie, de antecedentele de hipoglicemie severă, de prezenţa şi severitatea complicaţiilor cardiovasculare cronice sau a comorbidităţilor, de speranţa de viaţă şi de aderenţa şi complianţa pacienţilor la tratament şi automonitorizare glicemică.*

***Tratamentul nefarmacologic***

*Scop: modificarea stilului de viaţă.*

*Se bazează pe educaţie medicală terapeutică, vizând în principal dietoterapia (terapia medicală nutriţională) şi activitatea fizică.*

*Tratamentul nefarmacologic este menţinut obligatoriu pe tot parcursul bolii.*

*Poate fi încercat, în mod excepţional, ca unică modalitate terapeutică, şi doar în condiţiile unei monitorizări atente a evoluţiei bolii, la unii pacienţi cu DZ tip 2 (de exemplu la pacienţii la care după 3 luni de terapie cu metformin, în doze minime, se ating ţintele terapeutice şi acestea sunt ulterior menţinute).*

***Tratamentul farmacologic*** *include terapia non-insulinică şi insulinoterapia. (figura 4, tabel 1)*

*Terapia non-insulinică (antidiabetice orale şi terapii injectabile cu agonişti de receptori de glucagon-like peptide-1-AR GLP-1): indicată în DZ tip 2 şi unele tipuri specifice de diabet*

*- În monoterapie*

*- În terapie combinată (dublă şi triplă), inclusiv cu AR GLP-1*

*Insulinoterapia: indicaţie absolută în DZ tip 1, poate fi necesară în DZ tip 2, tipuri specifice de DZ şi DZ gestaţional*

*MEDICAŢIA HIPOGLICEMIANTĂ ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP 2: ABORDARE GENERALĂ*

*Figura 1Lex*

***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

***| TERAPIA DE LINIA ÎNTÂI ESTE REPREZENTATĂ DE | | PENTRU A EVITA |***

***| METFORMIN ŞI MĂSURI EXTINSE DE STIL DE VIAŢĂ|-->| EFECTUL DE |***

***| (INCLUSIV GESTIONAREA GREUTĂŢII ŞI EXERCIŢII| | INERŢIE CLINICĂ |***

***| FIZICE) | | SE REEVALUEAZĂ |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| | ŞI SE AJUSTEAZĂ |***

***| | PERIODIC TERAPIA|***

***| | (3 - 6 luni) |***

***| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ NU***

***| SEMNE SUGESTIVE DE RISC ÎNALT SAU BCVAS MANIFESTĂ CLINIC, |\_***

***| BCR SAU IC\* | |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |***

***| |***

***............................↓....................................... |***

***: Se au în vedere, indiferent de nivelul iniţial al HbA1c sau : |***

***: valoarea-ţintă individualizată a HbA1c : |***

***:..................................................................: |***

***| | |***

***.................↓............... .................↓............... |***

***: CU PREDOMINANŢĂ BCVAS : : CU PREDOMINANŢĂ IC SAU BCR : |***

***: : : : |***

***: • BCVAS manifestă clinic : : • Mai ales ICFEr (FEVS < 45%): |***

***: • Semne sugestive de BCVAS cu: : • BCR: Mai precis RFGe între : |***

***: risc înalt (vârsta >/= 55 de : : 30 şi 60 ml/min-1 [1,73 m]-2 : |***

***: ani + HVS sau stenoză : : sau RACU > 30 mg/g, mai ales : |***

***: coronariană, carotidiană, : : RACU > 300 mg/g : |***

***: a membrelor inferioare > 50%): :...............................: |***

***:...............................: | |***

***| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |***

***.................↓............... | PREFERABIL | |***

***: PREFERABIL : | iSGLT2 pentru care există | |***

***: AR GLP-1 cu beneficiu CV : | dovezi privind ameliorarea IC | |***

***: demonstrat\*1 : | şi/sau amânarea progresiei BCR| |***

***: : | în cadrul CVOT în cazul în | |***

***: ----------- SAU ------------- : | care RFGe este adecvată\*3 | |***

***: : | | |***

***: iSGLT2 cu beneficiu CV : | ----------- SAU ------------- | |***

***: demonstrat\*1, dacă valoarea : | | |***

***: RFGe este adecvată\*2 : | Dacă nu este tolerată sau este| |***

***:...............................: | contraindicată utilizarea de | |***

***| | iSGLT2 sau RFGe este sub cea | |***

***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | adecvată\*2 se adaugă AR GLP-1 | |***

***| HbA1c peste valoarea-ţintă | | cu beneficii CV dovedite\*1 | |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |***

***| | |***

***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |***

***|Dacă este necesară | | HbA1c peste valoarea-ţintă | |***

***|intensificarea suplimentară a | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |***

***|terapiei sau pacientul nu mai | | |***

***|poate tolera AR GLP-1 şi/sau | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |***

***|iSGLT2, se aleg agenţi care au | |• Se evită TZD în cazul | |***

***|demonstrat siguranţă CV: | | prezenţei IC | |***

***|• La pacienţii trataţi cu | |Se optează pentru terapii cu | |***

***| AR GLP-1, se are în vedere | |siguranţă CV demonstrată: | |***

***| adăugarea iSGLT2 cu beneficiu| |• La pacienţii trataţi cu | |***

***| CV demonstrat\*1 | | iSGLT2, se are în vedere | |***

***|• iDPP-4 dacă pacientul nu este| | adăugarea AR GLP-1 cu | |***

***| tratat cu AR GLP-1 | | beneficiu CV demonstrat\*1 | |***

***|• Insulină bazală\*4 | |• iDPP-4 (nu saxagliptin) în | |***

***|• TZD\*5 | | cazul prezenţei IC (dacă nu | |***

***|• SU\*6 | | este tratat cu AR GLP-1) | |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |• Insulină bazală\*4 | |***

***|• SU\*6 | |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |***

***\_|***

***↓***

***.....................................................................***

***: Dacă valoarea HbA1c este peste valoarea-ţintă individualizată, se :***

***: procedează după cum urmează: :***

***:.....................................................................:***

***↓ ↓ ↓***

***ABSOLUT NECESAR SĂ SE MINIMIZEZE ABSOLUT NECESAR COSTUL ESTE***

***INCIDENŢA HIPOGLICEMIEI SĂ SE MINIMIZEZE UN FACTOR***

***CREŞTEREA ÎN MAJOR***

***GREUTATE SAU SĂ \*9, \*10***

***SE PROMOVEZE***

***SCĂDEREA ÎN***

***GREUTATE***

***\_\_\_\_\_***

***| FIE/|***

***| SAU |***

***\ /***

***\ /***

***|***

***\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_ \_\_\_\_***

***|iDPP-4 ||AR GLP-1||iSGLT2 || TZD | |AR GLP-1|||iSGLT2 | |SU\*6||TZD |***

***| || ||\*2 || | |eficace |||\*2 | | ||\*10 |***

***| || || || | |în ||| | | || |***

***| || || || | |scăderea||| | | || |***

***| || || || | |în ||| | | || |***

***| || || || | |greutate||| | | || |***

***| || || || | |\*8 ||| | | || |***

***|\_\_\_\_\_\_\_||\_\_\_\_\_\_\_\_||\_\_\_\_\_\_\_||\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_|||\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_||\_\_\_\_|***

***| | | | | | |***

***\_\_\_↓\_\_\_ \_\_\_↓\_\_\_ \_\_\_↓\_\_\_\_ \_\_\_↓\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_↓\_\_\_\_↓\_***

***| HbA1c || HbA1c || HbA1c || HbA1c | | HbA1c peste | | HbA1c |***

***| peste || peste || peste || peste | | valoarea-ţintă | | peste |***

***| valoa-|| valoa-|| valoa- || valoa- | | | | valoarea-|***

***| rea- || rea- || rea- || rea- | | | | ţintă |***

***| ţintă || ţintă || ţintă || ţintă | | | | |***

***|\_\_\_\_\_\_\_||\_\_\_\_\_\_\_||\_\_\_\_\_\_\_\_||\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| | | | | | | |***

***\_\_\_↓\_\_\_ \_\_\_↓\_\_\_ \_\_\_↓\_\_\_\_ \_\_\_↓\_\_\_\_ \_\_\_\_↓\_\_ \_\_\_↓\_\_\_\_ \_\_↓\_ \_\_↓\_***

***|iSGLT2 ||iSGLT2 ||AR GLP-1||iSGLT2\*2| |iSGLT2 ||AR GLP-1| |TZD ||SU\*6|***

***|\*2 ||\*2 || SAU || SAU | |\*2 ||eficace | |\*10 || |***

***| SAU || SAU ||iDPP-4 ||iDPP-4 | | ||în | | || |***

***|TZD ||TZD || SAU || SAU | | ||scăderea| | || |***

***| || ||TZD ||AR GLP-1| | ||în | | || |***

***| || || || | | ||greutate| | || |***

***| || || || | | ||\*8 | | || |***

***|\_\_\_\_\_\_\_||\_\_\_\_\_\_\_||\_\_\_\_\_\_\_\_||\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_||\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_||\_\_\_\_|***

***| | | | | | | |***

***\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_ \_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_ \_\_↓\_\_\_\_\_↓\_***

***| HbA1c peste valoarea-ţintă | | HbA1c peste | | HbA1c |***

***| | | valoarea-ţintă | | peste |***

***| | | | | valoarea-|***

***| | | | | ţintă |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***| | | | |***

***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_ \_\_↓\_\_\_\_\_↓\_***

***| Se continuă cu adăugarea altor | |Dacă este | |• Insuli- |***

***| agenţi terapeutici ca mai sus | |necesară | |noterapie |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |cvadrupla | |cu |***

***| |terapie sau | |insulină |***

***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |iSGLT2 şi/sau | |bazală cu |***

***| HbA1c peste valoarea-ţintă | |AR GLP-1 nu sunt | |cel mai |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |toleraţi sau sunt| |mic preţ |***

***| |contraindicaţi | |de |***

***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |se utilizează | |achiziţie |***

***| Se are în vedere adăugarea de SU\*6 | |schema de | |SAU |***

***| SAU de insulină bazală: | |tratament cu cel | |• Se au în|***

***| • Se optează pentru SU de generaţie| |mai redus risc de| |vedere |***

***| mai nouă cu risc mai mic de | |creştere în | |iDPP-4 SAU|***

***| hipoglicemie | |greutate | |iSGLT2 cu |***

***| • Se are în vedere insulină bazală | | PREFERABIL | |cel mai |***

***| cu risc redus de hipoglicemie\*7 | |iDPP-4 (dacă | |mic preţ |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |pacientul nu este| |de |***

***|tratat cu AR GLP-| |achiziţie |***

***|1) în funcţie de | |\*10 |***

***|absenţa | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***|impactului |***

***|asupra greutăţii |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

***|***

***\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_***

***|Dacă iDPP-4 nu |***

***|sunt toleraţi sau|***

***|sunt |***

***|contraindicaţi |***

***|sau dacă |***

***|pacientul este |***

***|deja tratat cu |***

***|AR GLP-1, se |***

***|adaugă cu |***

***|precauţie: |***

***|• SU\*6 • TZD\*5 |***

***|• Insulină bazală|***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

*1. Beneficiu CV dovedit înseamnă că în informaţiile de prescriere există indicaţie pentru reducerea evenimentelor CV.*

*2. Se va ţine cont de faptul că informaţiile de prescriere ale iSGLT2 prezintă diferenţe de la o regiune la alta şi în funcţie de fiecare agent în parte din punct de vedere al nivelului indicat al RFGe pentru iniţierea şi continuarea tratamentului*

*3. Empaglifozin, canaglifozin şi dapaglifozin au demonstrat ameliorarea IC şi reducerea progresiei BCR în cadrul CVOT. Pentru canaglifozin sunt disponibile date privind obiectivul principal renal din studiul CREDENCE, iar pentru dapaglifozin date privind obiectivul principal de tip insuficienţă cardiacă din studiul DAPA-HF*

*4. Insulina degludec sau insulina glargin U100 a demonstrat siguranţă CV*

*5. Doza redusă poate fi mai bine tolerată, deşi este mai puţin studiată în privinţa efectelor CV*

*+ Relevante oricând acestea devin consideraţii clinice noi indiferent de medicaţia hipoglicemiantă de fond*

*6. Se optează pentru SU de generaţie mai nouă în vederea reducerii riscului de hipoglicemie, glimepirid a demonstrat siguranţă CV similară cu iDPP-4*

*7. Insulina degludec/glargin U300 < glargin U100/detemir < insulină NPH*

*8. Semaglutid > liraglutid > dulaglutid > exenatid > lixisenatid*

*9. Dacă nu există comorbidităţi specifice (fără boală CV manifestă clinic, risc redus de hipoglicemie şi evitarea creşterii în greutate nu este prioritară sau nu există comorbidităţi corelate cu greutatea corporală)*

*10. Se au în vedere costurile medicamentelor specifice ţării şi regiunii. În unele ţări agenţii din clasa TZD au un preţ relativ mai mare şi cei din clasa iDPP-4 un cost relativ mai mic*

*Actualizările raportului de consens din 2018 sunt indicate cromatic cu magenta.*

*BCVAS = boală cardiovasculară aterosclerotică; FEVS = fracţie de ejecţie a ventriculului Stâng; CV = cardiovascular (ă); HVS = hipertrofie ventriculară stângă; ICFEr = insuficienţă Cardiacă cu fracţie de ejecţie redusă; RACU = raport albumină-creatinină urinare; SU = sulfoniluree; TZD = tiazolidindionă*

***Figura 4.*** *Medicaţia hipoglicemiantă în tratamentul diabetului zaharat tip 2: abordare generală. Adaptat şi modificat după [2], [3].*

***Beneficiile şi limitările terapiei antidiabetice***

***Clasă Eficacitate Efecte Risc de Efect pe Reacţii Cale de***

***terapeutică glicemică cardio- hipo- greutate adverse/ administrare***

***vasculare glicemie Contra-***

***indicaţii***

***Biguanide*** *Mare Potenţial Neutru Neutru/ Efecte adverse Oral*

*Metformin Glicemie beneficiu în Uşoară gastro-*

*bazală BCV atero- scădere intestinale*

*sclerotică ponderală (greaţă,*

*diaree)*

*Deficit de*

*Vitamina B12*

*Acidoză*

*lactică (rară)*

*Contraindicat*

*în*

*insuficienţa*

*hepatică*

***Inhbitori de*** *Intermediară Beneficiu în Neutru Scădere Risc de Oral*

***SGLT-2*** *Glicemie insuficienţa ponderală cetoacidoză*

*Dapagliflozin postprandială cardiacă şi diabetică*

*Canagliflozin BCV atero- Infecţii*

*Empagliflozin sclerotică genitourinare*

*Reduce Risc de*

*progresia hipovolemie*

*BCR Hipotensiune*

*Risc de*

*gangrenă*

*Fournie*

*Risc de*

*fracturi şi*

*amputaţii*

*(canagliflozin)*

*↑ LDL-*

*Colesterol*

***Agonişti de*** *Mare Neutru: Neutru Scădere Risc de Injectabil*

***receptor/*** *Glicemie Lixisenatid ponderală neoplasm s.c/Oral*

***analogi de*** *postprandială medular (Semaglutide)*

***GLP-1*** *tiroidian*

*Exenatid cu (liraglutid,*

*eliberare dulaglutid,*

*prelungită exenatid)*

*Dulaglutid Efecte adverse*

*Liraglutid gastro-*

*Lixisenatid intestinale*

*Semaglutid (greaţă,*

*vărsături,*

*diaree)*

*Posibile*

*reacţii la*

*locul de*

*injectare*

*? Pancreatită*

*acută*

***Inhibitori de*** *Intermediară Risc Neutru Neutru Potenţial risc Oral*

***DPP-4*** *Glicemie potenţial de pancreatită*

*Sitagliptin postprandială pentru acută*

*Saxagliptin insuficienţă Dureri*

*Linagliptin cardiacă: articulare*

*Vildagliptin Saxagliptin*

***Inhibitori de*** *Intermediară Neutru Neutru Efecte adverse Oral*

***alfa*** *Glicemie gastro-*

***glucozidază*** *postprandială intestinale*

*Acarboză (flatulenţă,*

*Miglitol diaree)*

*Voglibose*

***Sulfonilureice*** *Mare Risc Creştere ↓ Pre- Oral*

*Glibenclamid Glicemie crescut de ponderală condiţionarea*

*Gliclazid bazală şi hipo- ischemică*

*Glimepirid postprandială glicemie cardio-*

*Gliquidona Glucagonul vasculară*

*Glipizid este (Sulfonilureice*

*ineficient din generaţia*

*în corecţia I)*

*acestor Contraindicate*

*hipo- în*

*glicemii. insuficienţa*

*Risc ↑: hepatică*

*glibencla-*

*mid,*

*glipizid*

*GITS*

*Risc ↓:*

*gliclazid,*

*glimepirid*

***Glinide*** *Intermediară Moderat Creştere Contraindicat Oral*

*Repaglinide Glicemie ponderală în*

*Nateglinide postprandială insuficienţa*

*hepatică*

***Insulină*** *Mare Crescut Creştere Hipoglicemie Injectabil*

*Glicemie ponderală Lipodistrofia s.c/Inhalator*

*bazală - atrofică sau*

*insulină hipertrofică*

*bazală*

*Glicemie*

*postprandială*

*- insulină*

*prandială*

***Analogi de*** *Mare Neutru Scădere Efecte adverse Injectabil*

***Amylină*** *Glicemie ponderală gastro-*

*Pramlintide postprandială intestinale*

*(greaţă,*

*vărsături)*

***Tiazolidin-*** *Mare Beneficiu Neutru Creştere Edeme Oral*

***dione*** *Glicemie potenţial în ponderală Insuficienţă*

*Pioglitazona postprandială BCV atero- (retenţie cardiacă*

*sclerotică de Fracturi*

*fluide) Cancer vezical*

*Tabel 1. Antidiabeticele orale, non-insulinice şi insulina\*.*

*\* Observaţie: Unele clase terapeutice (analogii de amilină) sau molecule din unele clase terapeutice nu sunt disponibile în prezent în Europa şi/sau România.*

***1. Monoterapia***

*Terapia de linia întâi este reprezentată de metformin şi măsuri extinse de stil de viaţă (inclusiv gestionarea greutăţii şi exerciţii fizice). Acestea vor fi aplicate de la momentul diagnosticului DZ tip 2.*

*Monoterapia presupune, pe lângă modificarea stilului de viaţă (reducerea greutăţii corporale, creşterea activităţii fizice la 30 - 45 de minute/zi), şi reducerea conţinutului caloric al meselor în combinaţie cu tratamentul cu metformin.*

*Pentru a minimiza riscul reacţiilor adverse la metformin, tratamentul trebuie început cu doze mici şi crescute treptat până la doza maximă tolerată.*

*Eficienţa tratamentului se evaluează într-un interval de 1 până la - maxim 3 luni de la iniţierea tratamentului.*

*Dacă metformin nu este tolerat sau este contraindicat, în principiu, opţiunile terapeutice în monoterapie includ fie un inhibitor SGLT2 sau inhibitor DPP-4, SU (sulfonilureice) sau tiazolidindione (agonişti PPAR-γ) (pioglitazona) sau AR GLP-1; în aceste cazuri, se preferă un inhibitor SGLT2 sau un inhibitor DPP-4 sau un AR GLP-1 la pacienţii cu obezitate şi la cei >/= cu risc crescut de hipoglicemie; agoniştii PPAR-γ nu trebuie utilizaţi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă; Decizia privind medicaţia anti-hiperglicemiantă utilizată ca monoterapie trebuie să ţină cont de existenţa recomandării de monoterapie pentru medicamentul în cauză conform protocolului pentru moleculă respectivă.*

*Dacă nu se obţin ţintele terapeutice, în condiţiile unei aderenţe şi complianţe bune la tratament şi regimul alimentar, se trece la terapie combinată.*

***2. Terapia combinată***

*Tratament combinat cu administrare orală sau terapie cu AR GLP-1*

***Dubla terapie:***

*În această etapă, alegerea tratamentului de asociere se va face luând în considerare dacă tratamentul anterior nu a produs efectele scontate şi anume nu s-a atins controlul glicemic, cumulul de factori de risc şi comorbidităţile, în primul rând afecţiunile cardiovasculare şi boala renală cronică:*

*A. La pacienţii* ***CU semne sugestive de risc înalt (vârsta >/= 55 ani şi hipertrofie ventriculară stângă sau stenoze coronariene, carotidiene sau ale arterelor membrelor inferioare > 50%) sau BCVAS (boală cardiovasculară aterosclerotică) manifestă clinic, BCR (boala cronică de rinichi) şi IC (insuficienţă cardiacă)*** *au prioritate clasele/medicamentele cu efect benefic dovedit asupra riscului cardio-vascular şi cu beneficii renale dovedite.*

*Aceste efecte au fost demonstrate pentru inhibitorii SGLT2 şi unii agonişti ai receptorilor GLP-1.*

*De asemenea, inhibitorii SGLT2 sunt de preferat la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.*

*La pacienţii cu boală renală cronică, inclusiv cu rata de filtrare glomerulară şi/sau proteinurie, oricare dintre aceste clase este de preferat - în primul rând inhibitorii SGLT2, dacă nu există contraindicaţii pentru utilizarea acestora, apoi agoniştii receptorilor GLP-1, datorită efectelor dovedite de protecţie la nivel renal. (tabel 2, 3)*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| SEMNE SUGESTIVE DE RISC ÎNALT SAU BCVAS MANIFESTĂ CLINIC, |*

*| BCR SAU IC\* |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|*

*............................↓......................................*

*: Se au în vedere, indiferent de nivelul iniţial al HbA1c sau :*

*: valoarea ţintă individualizată a HbA1c :*

*:.................................................................:*

*| |*

*.................↓............... .................↓...............*

*: CU PREDOMINANŢĂ BCVAS : : CU PREDOMINANŢĂ IC SAU BCR :*

*: : : :*

*: • BCVAS manifestă clinic : : • Mai ales ICFEr (FEVS < 45%) :*

*: • Semne sugestive de BCVAS cu : : • BCR: Mai precis RFGe între :*

*: risc înalt (vârsta >/= 55 de : : 30 şi 60 ml/min-1 [1,73 m]-2 :*

*: ani + HVS sau stenoză : : sau RACU > 30 mg/g, mai ales :*

*: coronariană, carotidiană, : : RACU > 300 mg/g :*

*: a membrelor inferioare > 50%): :...............................:*

*:...............................: |*

*| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*.................↓............... | PREFERABIL |*

*: PREFERABIL : | iSGLT2 pentru care există |*

*: AR GLP-1 cu beneficiu CV : | dovezi privind ameliorarea IC |*

*: demonstrat\*1 : | şi/sau amânarea progresiei BCR|*

*: : | în cadrul CVOT în cazul în |*

*: ----------- SAU ------------- : | care RFGe este adecvată\*3 |*

*: : | |*

*: iSGLT2 cu beneficiu CV : | ----------- SAU ------------- |*

*: demonstrat\*1, dacă valoarea : | |*

*: RFGe este adecvată\*2 : | Dacă nu este tolerată sau este|*

*:...............................: | contraindicată utilizarea de |*

*| | iSGLT2 sau RFGe este sub cea |*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | adecvată\*2 se adaugă AR GLP-1 |*

*| HbA1c peste valoarea-ţintă | | cu beneficii CV dovedite\*1 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|Dacă este necesară | | HbA1c peste valoarea-ţintă |*

*|intensificarea suplimentară a | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|terapiei sau pacientul nu mai | |*

*|poate tolera AR GLP-1 şi/sau | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|iSGLT2, se aleg agenţi care au | |• Se evită TZD în cazul |*

*|demonstrat siguranţă CV: | | prezenţei IC |*

*|• La pacienţii trataţi cu | |Se optează pentru terapii cu |*

*| AR GLP-1, se are în vedere | |siguranţă CV demonstrată: |*

*| adăugarea iSGLT2 cu beneficiu| |• La pacienţii trataţi cu |*

*| CV demonstrat\*1 | | iSGLT2, se are în vedere |*

*|• iDPP-4 dacă pacientul nu este| | adăugarea AR GLP-1 cu |*

*| tratat cu AR GLP-1 | | beneficiu CV demonstrat\*1 |*

*|• Insulină bazală\*4 | |• iDPP-4 (nu saxagliptin) în |*

*|• TZD\*5 | | cazul prezenţei IC (dacă nu |*

*|• SU\*6 | | este tratat cu AR GLP-1) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |• Insulină bazală\*4 |*

*|• SU\*6 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Fig. 4a*** *Medicaţia hipoglicemiantă în tratamentul diabetului zaharat tip 2 la cei* ***CU semne sugestive de risc înalt sau BCVAS manifestă clinic, BCR sau IC:*** *abordare generală. Adaptat şi modificat după [2].*

***Legendă:***

*1. Beneficiu CV dovedit înseamnă că în informaţiile de prescriere există indicaţie pentru reducerea evenimentelor CV.*

*2. Se va ţine cont de faptul că informaţiile de prescriere ale iSGLT2 prezintă diferenţe de la o regiune la alta şi în funcţie de fiecare agent în parte din punct de vedere al nivelului indicat al RFGe pentru iniţierea şi continuarea tratamentului*

*3. Empaglifozin, canaglifozin şi dapaglifozin au demonstrat ameliorarea IC şi reducerea progresiei BCR în cadrul CVOT. Pentru canaglifozin sunt disponibile date privind obiectivul principal renal din studiul CREDENCE, iar pentru Dapaglifozin date privind obiectivul principal de tip insuficienţă cardiacă din studiul DAPA-HF*

*4. Insulina degludec sau insulina glargin U100 a demonstrat siguranţă CV*

*5. Doza redusă poate fi mai bine tolerată, deşi este mai puţin studiată în privinţa efectelor CV*

*+ Relevante oricând acestea devin consideraţii clinice noi indiferent de medicaţia hipoglicemiantă de fond*

*6. Se optează pentru SU de generaţie mai nouă în vederea reducerii riscului de hipoglicemie, glimepirid a demonstrat siguranţă CV similară cu iDPP-4*

*7. Insulina degludec/glargin U300 < glargin U100/detemir < insulină NPH*

*8. Semaglutid > liraglutid > dulaglutid > exenatid > lixisenatid*

*9. Dacă nu există co-morbidităţi specifice (fără boală CV manifestă clinic, risc redus de hipoglicemie şi evitarea creşterii în greutate nu este prioritară sau nu există co-morbidităţi corelate cu greutatea corporală)*

*10. Se au în vedere costurile medicamentelor specifice ţării şi regiunii.*

*Actualizările raportului de consens din 2018 sunt indicate cromatic cu magenta.*

*BCVAS = boală cardiovasculară aterosclerotică; FEVS = fracţie de ejecţie a ventriculului Stâng; CV = cardiovascular (ă); HVS = hipertrofie ventriculară stângă; ICFEr = insuficienţă Cardiacă cu fracţie de ejecţie redusă; RACU = raport albumină-creatinină urinare; SU = sulfoniluree; TZD - tiazolidindionă*

*B. La pacienţii* ***FĂRĂ semne sugestive de risc înalt sau BCVAS (boală cardiovasculară aterosclerotică) manifestă clinic, BCR (boală cronică de rinichi) şi IC (insuficienţă cardiacă)****, alte 3 sub-obiective care trebuie evaluate şi prioritizate sunt riscul de hipoglicemie, reducerea greutăţii corporale şi costul sau accesul la medicaţie şi în funcţie de care trebuie să se facă alegerea medicaţiei anti-hiperglicemiante asociată la metformin:*

*La pacienţii cu* ***risc crescut de hipoglicemie****, trebuie luată în considerare asocierea cu un inhibitor SGLT2, inhibitor DPP-4, agonist al receptorilor GLP-1 sau agonist PPAR-γ (Figura 4b).*

***ABSOLUT NECESAR SĂ SE MINIMIZEZE INCIDENŢA HIPOGLICEMIEI***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| iDPP-4 || AR GLP-1 || iSGLT2\*2 || TZD |*

*| || || || |*

*| || || || |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_||\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_||\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_||\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | |*

*\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_*

*| HbA1c peste || HbA1c peste || HbA1c peste || HbA1c peste |*

*| valoarea-ţintă|| valoarea-ţintă|| valoarea-ţintă|| valoarea-ţintă|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_||\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_||\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_||\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | |*

*\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_*

*| iSGLT2\*2 || iSGLT2\*2 || AR GLP-1 || iSGLT2\*2 |*

*| SAU || SAU || SAU || SAU |*

*| TZD || TZD || iDPP-4 || iDPP-4 |*

*| || || SAU || SAU |*

*| || || TZD || AR GLP-1 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_||\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_||\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_||\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | |*

*\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_*

*| HbA1c peste valoarea-ţintă |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Se continuă cu adăugarea altor agenţi terapeutici ca mai sus |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| HbA1c peste valoarea-ţintă |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Se are în vedere adăugarea de SU\*6 SAU de insulină bazală: |*

*| • Se optează pentru SU de generaţie mai nouă cu risc mai mic de |*

*| hipoglicemie |*

*| • Se are în vedere insulină bazală cu risc redus de |*

*| hipoglicemie\*7 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Fig. 4b*** *Medicaţia hipoglicemiantă în tratamentul diabetului zaharat tip 2 la cei* ***FĂRĂ semne sugestive de risc înalt sau BCVAS (boală cardiovasculară aterosclerotică) manifestă clinic, BCR (boala cronică de rinichi) şi IC (insuficienţă cardiacă)*** *şi la care este absolut* ***necesar să se minimizeze incidenţa hipoglicemiei:*** *abordare generală. Adaptat şi modificat după [2].*

***Legendă:***

*1. Beneficiu CV dovedit înseamnă că în informaţiile de prescriere există indicaţie pentru reducerea evenimentelor CV.*

*2. Se va ţine cont de faptul că informaţiile de prescriere ale iSGLT2 prezintă diferenţe de la o regiune la alta şi în funcţie de fiecare agent în parte din punct de vedere al nivelului indicat al RfGe pentru iniţierea şi continuarea tratamentului*

*3. Empaglifozin, canaglifozin şi dapaglifozin au demonstrat ameliorarea IC şi reducerea progresiei BCR în cadrul CVOT. Pentru canaglifozin sunt disponibile date privind obiectivul principal renal din studiul CREDENCE, iar pentru Dapaglifozin date privind obiectivul principal de tip insuficienţă cardiacă din studiul DAPA-HF*

*4. Insulina degludec sau insulina glargin U100 a demonstrat siguranţă CV*

*5. Doza redusă poate fi mai bine tolerată, deşi este mai puţin studiată în privinţa efectelor CV*

*+ Relevante oricând acestea devin consideraţii clinice noi indiferent de medicaţia hipoglicemiantă de fond*

*6. Se optează pentru SU de generaţie mai nouă în vederea reducerii riscului de hipoglicemie, glimepirid a demonstrat siguranţă CV similară cu iDPP-4*

*7. Insulina degludec/glargin U300 < glargin U100/detemir < insulină NPH*

*8. Semaglutid > liraglutid > dulaglutid > exenatid > lixisenatid*

*9. Dacă nu există co-morbidităţi specifice (fără boală CV manifestă clinic, risc redus de hipoglicemie şi evitarea creşterii în greutate nu este prioritară sau nu există co-morbidităţi corelate cu greutatea corporală)*

*10. Se au în vedere costurile medicamentelor specifice ţării şi regiunii.*

*Actualizările raportului de consens din 2018 sunt indicate cromatic cu magenta.*

*BCVAS = boala cardiovasculară aterosclerotică, FEVS = fracţie de ejecţie a ventriculului Stâng; CV = cardiovascular (a); HVS = hipertrofie ventriculară stânga; ICFEr = insuficienţă Cardiacă cu fracţie de ejecţie redusă; RACU = raport albumină-creatinină urinare; SU = sulfoniluree; TZD = tiazolidindionă*

*În mod similar, agoniştii receptorilor GLP-1 şi inhibitorii SGLT2 sunt de elecţie la pacienţii cu diabet zaharat şi obezitate la care* ***reducerea în greutate*** *este un sub-obiectiv important (Figura 4c).*

***ABSOLUT NECESAR SĂ SE MINIMIZEZE CREŞTEREA ÎN GREUTATE SAU SĂ SE PROMOVEZE SCĂDEREA ÎN GREUTATE***

*\_\_\_\_\_*

*| FIE/|*

*| SAU |*

*\ /*

*\ /*

*|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| AR GLP-1 | | | iSGLT2\*2 |*

*| eficace în scăderea | | | |*

*| în greutate\*8 | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| HbA1c peste valoarea-ţintă |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| iSGLT2\*2 | | AR GLP-1 |*

*| | | eficace în scăderea |*

*| | | în greutate\*8 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| HbA1c peste valoarea-ţintă |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Dacă este necesară cvadrupla terapie sau |*

*| iSGLT2 şi/sau AR GLP-1 nu sunt toleraţi sau |*

*| sunt contraindicaţi se utilizează schema de |*

*| tratament cu cel mai redus risc de creştere în|*

*| greutate |*

*| PREFERABIL |*

*| iDPP-4 (dacă pacientul nu este tratat cu |*

*| AR GLP-1) în funcţie de absenţa impactului |*

*| asupra greutăţii |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Dacă iDPP-4 nu sunt toleraţi sau sunt |*

*| contraindicaţi sau dacă pacientul este deja |*

*| tratat cu AR GLP-1, se adaugă cu precauţie: |*

*| • SU\*6 • TZD\*5 • Insulină bazală |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Fig. 4c*** *Medicaţia hipoglicemiantă în tratamentul diabetului zaharat tip 2 la cei* ***FĂRĂ semne sugestive de risc înalt sau BCVAS (boală cardiovasculară aterosclerotică) manifestă clinic, BCR (boala cronică de rinichi) şi IC (insuficienţă cardiacă)*** *şi la care este absolut* ***necesar să se minimizeze creşterea în greutate sau să se promoveze scăderea în greutate:*** *abordare generală. Adaptat şi modificat după [2].*

***Legendă:***

*1. Beneficiu CV dovedit înseamnă că în informaţiile de prescriere există indicaţie pentru reducerea evenimentelor CV.*

*2. Se va ţine cont de faptul că informaţiile de prescriere ale iSGLT2 prezintă diferenţe de la o regiune la alta şi în funcţie de fiecare agent în parte din punct de vedere al nivelului indicat al RFGe pentru iniţierea şi continuarea tratamentului*

*3. Empaglifozin, canaglifozin şi dapaglifozin au demonstrat ameliorarea IC şi reducerea progresiei BCR în cadrul CVOT. Pentru canaglifozin sunt disponibile date privind obiectivul principal renal din studiul CREDENCE, iar pentru Dapaglifozin date privind obiectivul principal de tip insuficienţă cardiacă din studiul DAPA-HF*

*4. Insulina degludec sau insulina glargin U100 a demonstrat siguranţă CV*

*5. Doza redusă poate fi mai bine tolerată, deşi este mai puţin studiată în privinţa efectelor CV*

*+ Relevante oricând acestea devin consideraţii clinice noi indiferent de medicaţia hipoglicemiantă de fond*

*6. Se optează pentru SU de generaţie mai nouă în vederea reducerii riscului de hipoglicemie, glimepirid a demonstrat siguranţă CV similară cu iDPP-4*

*7. Insulina degludec/glargin U300 < glargin U100/detemir < insulină NPH*

*8. Semaglutid > liraglutid > dulaglutid > exenatid > lixisenatid*

*9. Dacă nu există co-morbidităţi specifice (fără boală CV manifestă clinic, risc redus de hipoglicemie şi evitarea creşterii în greutate nu este prioritară sau nu există co-morbidităţi corelate cu greutatea corporală)*

*10. Se au în vedere costurile medicamentelor specifice ţării şi regiunii.*

*Actualizările raportului de consens din 2018 sunt indicate cromatic cu magenta.*

*BCVAS = boală cardiovasculară aterosclerotică; FEVS = fracţie de ejecţie a ventriculului Stâng; CV = cardiovascular(ă); HVS = hipertrofie ventriculară stângă; ICFEr = insuficienţă Cardiacă cu fracţie de ejecţie redusă; RACU = raport albumină-creatinină urinare; SU = sulfoniluree; TZD = tiazolidindiona*

*Utilizarea sulfonilureicelor ca şi etapă de intensificare a tratamentului imediat după metformin trebuie să ţină cont de potenţialul lor de reducere a glicemiei, de riscul de hipoglicemie şi de efectele asupra greutăţii (a se vedea Figura 4), fiind o clasă de medicamente care are avantajul unui cost redus - Figura 4d. La alegerea sulfonilureicului, se va ţine cont de diferenţele între reprezentanţii acestei clase. Astfel, glibenclamida (cunoscută sub numele de gliburidă în Statele Unite şi Canada) prezintă un risc mai mare de hipoglicemie, iar glipizida, glimepirida şi gliclazida au un risc mai scăzut de hipoglicemie. Rezultatele cardiovasculare cu sulfoniluree în unele studii observaţionale au ridicat îngrijorări, deşi constatările din recenziile sistematice recente nu au constatat nicio creştere a mortalităţii prin toate cauzele în comparaţie cu alte tratamente active. Gliclazida cu eliberare prelungită (studiul ADVANCE) şi glimepirida (studiul CAROLINA) au demonstrat neutralitate cardiovasculară. Educaţia pacientului şi folosirea dozelor mici sau variabile cu alegerea de sulfoniluree de generaţie nouă pot atenua riscul de hipoglicemie. Cea mai mare precauţie în acest sens este justificată pentru persoanele cu risc crescut de hipoglicemie, cum ar fi pacienţii mai în vârstă şi cei cu BCR [2, 3]. (Figura 4d)*

***COSTUL ESTE UN FACTOR MAJOR****\*9, \*10*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| SU\*6 | | TZD\*10 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| HbA1c peste valoarea-ţintă |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| TZD\*10 | | SU\*6 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| HbA1c peste valoarea-ţintă |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| • Insulinoterapie cu insulină bazală cu cel |*

*| mai mic preţ de achiziţie |*

*| SAU |*

*| • Se au în vedere iDPP-4 SAU iSGLT2 cu cel mai|*

*| mic preţ de achiziţie\*10 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Fig. 4d*** *Medicaţia hipoglicemiantă în tratamentul diabetului zaharat tip 2 la cei* ***FĂRĂ semne sugestive de risc înalt sau BCVAS (boală cardiovasculară aterosclerotică) manifestă clinic, BCR (boala cronică de rinichi) şi IC (insuficienţă cardiacă)*** *şi la care* ***costul este un factor major:*** *abordare generală. Adaptat şi modificat după [2].*

***Legendă:***

*1. Beneficiu CV dovedit înseamnă că în informaţiile de prescriere exista indicaţie pentru reducerea evenimentelor CV.*

*2. Se va ţine cont de faptul ca informaţiile de prescriere ale iSGLT2 prezintă diferenţe de la o regiune la alta şi în funcţie de fiecare agent în parte din punct de vedere al nivelului indicat al RFGe pentru iniţierea şi continuarea tratamentului*

*3. Empaglifozin, canaglifozin şi dapaglifozin au demonstrat ameliorarea IC şi reducerea progresiei BCR în cadrul CVOT. Pentru canaglifozin sunt disponibile date privind obiectivul principal renal din studiul CREDENCE, iar pentru Dapaglifozin date privind obiectivul principal de tip insuficienţă cardiacă din studiul DAPA-HF*

*4 Insulina degludec sau insulina glargin U100 a demonstrat siguranţă CV*

*5. Doza redusă poate fi mai bine tolerată, deşi este mai puţin studiată în privinţa efectelor CV*

*+ Relevante oricând acestea devin consideraţii clinice noi indiferent de medicaţia hipoglicemiantă de fond*

*6. Se optează pentru SU de generaţie mai nouă în vederea reducerii riscului de hipoglicemie, glimepirid a demonstrat siguranţă CV similară cu iDPP-4*

*7. Insulina degludec/glargin U300 < glargin U100/detemir < insulină NPH*

*8. Semaglutid > liraglutid > dulaglutid > exenatid > lixisenatid*

*9. Dacă nu există co-morbidităţi specifice (fără boală CV manifestă clinic, risc redus de hipoglicemie şi evitarea creşterii în greutate nu este prioritară sau nu există co-morbidităţi corelate cu greutatea corporală)*

*10. Se au în vedere costurile medicamentelor specifice ţării şi regiunii*

*Actualizările raportului de consens din 2018 sunt indicate cromatic cu magenta.*

*BCVAS = boală cardiovasculară aterosclerotică; FEVS = fracţie de ejecţie a ventriculului Stâng; CV = cardiovascular(ă); HVS = hipertrofie ventriculară stângă, ICFEr = insuficienţă Cardiacă cu fracţie de ejecţie redusă; RACU = raport albumină-creatinină urinare; SU = sulfoniluree, TZD = tiazolidindiona*

***Triplă terapie:***

*Este recomandată la pacienţii care nu ating ţintele glicemice individualizate prin dubla terapie. Tripla terapie presupune terapia cu metformin (în toate cazurile, cu excepţia contraindicaţiilor) şi alte două medicamente cu mecanisme de acţiune diferite din următoarele clase terapeutice: inhibitori SGLT2, inhibitori DPP-4, agonişti ai receptorilor GLP-1, inhibitori de alfa-glucozidază (acarboză), agonişti PPAR-γ şi sulfoniluree (vezi schemele din figurile 4-4a-4b-4c-4d).*

*În această etapă, alegerea medicaţiei de asociere trebuie să se bazeze pe aceleaşi premise ca şi în cazul dublei terapii şi să respecte principiile generale de asociere a medicamentelor anti-hiperglicemiante. (tabel 2, 3)*

*De asemenea este important să se aibă în vedere asocierea, atunci când este posibilă a medicamentelor (claselor de medicamente anti-hiperglicemiante) cu acţiune sinergică (de ex. MET + inhibitor SGLT2 + inhibitor DPP-4; MET + inhibitor SGLT2 + agonist GLP-1; MET + agonist PPAR-γ + agonist GLP-1) în combinaţiile permise de protocoalele în vigoare.*

*În cazul dublei şi triplei terapii orale, utilizarea de medicamente anti-hiperglicemiante de tip combinaţii în doza fixă trebuie avută în vedere cu prioritate datorită impactului pozitiv pe creşterea complianţei şi aderenţei pacienţilor la tratament.*

*Figura 2Lex*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Asocieri medicamentoase posibile conform protocoalelor terapeutice în|*

*| vigoare |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |Mono- | Dublă terapie |*

*| |terapie| |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | |Dublă |Dublă |Dublă |Dublă |Dublă |*

*| | |terapie |terapie |terapie |terapie |terapie |*

*| | |cu MET |cu SU |cu alte |cu alte |cu alte |*

*| | | | |ADO |ADO |ADO |*

*| | | | |(TZD) |(DPP4i) |(SGLT2i)|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|INN | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|FĂRĂ protocol | | | | | | |*

*|de prescriere | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Metformin | | | | | | |*

*|(MET) | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Sulfoniluree | | | | | | |*

*|(SU) - | | | | | | |*

*|gliclazid, | | | | | | |*

*|glimepirid | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|CU protocol de | | | | | | |*

*|prescriere | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|DPP4i | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Sitagliptin | | | | | | |*

*|(JANUVIA) | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Sitagliptin + | | | | | | |*

*|MET (JANUMET) | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Saxagliptin | | | | | | |*

*|(ONGLYZA) | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Saxagliptin + | | | | | | |*

*|MET | | | | | | |*

*|(KOMBOGLYZE) | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Vildagliptin | | | | | | |*

*|(DALMEVIN, | | | | | | |*

*|GALVUS) | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Vildagliptin + | | | | | | |*

*|MET (DALTEX, | | | | | | |*

*|EUCREAS) | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|SGLT2i | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Dapagliflozin | | | | | | |*

*|(FORXIGA) | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Dapagliflozin +| | | | | | |*

*|MET (XIGDUO) | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Dapagliflozin +| | | | | | |*

*|saxagliptin | | | | | | |*

*|(QTERN) | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Empagliflozin | | | | | | |*

*|(JARDIANCE) | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|GLP1-AR | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Exenatida | | | | | | |*

*|(QW & BID) | | | | | | |*

*|(BYDUREON & | | | | | | |*

*|BYETTA) | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Dulaglutid | | | | | | |*

*|(TRULICITY) | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Liraglutid | | | | | | |*

*|(VICTOZA) | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Semaglutidum | | | | | | |*

*|(OZEMPIC) | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Lixisenatida | | | | | | |*

*|(indisponibilă)| | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|INS + GLP1 | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|SULIQUA | | | | | | |*

*|(glargine + | | | | | | |*

*|lixisenatide) | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|INS | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|LANTUS | | | | | | |*

*|(glargin 100) | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|LEVEMIR | | | | | | |*

*|(detemir) | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|TOUJEO | | | | | | |*

*|(glargin 300) | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|TRESIBA | | | | | | |*

*|(degludec) | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|HUMALOG | | | | | | |*

*|(lispro) | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|APIDRA | | | | | | |*

*|(glulizin) | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|NOVORAPID | | | | | | |*

*|(aspart) & | | | | | | |*

*|FIASP (aspart) | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Humalog Mix 25,| | | | | | |*

*|Mix 50 | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|NOVOMIX 30 | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|HUMALOG NLP | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Semaglutidum Schema terapeutică 1 (Sc Tr1) - 0,25 mg/zi |*

*|(OZEMPIC) semaglutidum timp de 4 săptămâni + 0,5 mg/zi |*

*| semaglutidum ulterior |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Semaglutidum Schema terapeutică 2 (Sc Tr2) - 0,25 mg/zi |*

*|(OZEMPIC) semaglutidum timp de 4 săptămâni + 0,5 mg/zi |*

*| semaglutidum, timp de 12 săptămâni + 1 mg/zi |*

*| semaglutidum ulterior - semaglutidum + MET sau |*

*| semaglutidum + Met + SU |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*- continuare -*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Asocieri medicamentoase posibile conform protocoalelor terapeutice |*

*| în vigoare |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Triplă terapie | În asociere |*

*| | | cu GLP1-AR |*

*| | | ca prim |*

*| | | injectabil |*

*| | | şi MET |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |MET + |Triplă |Triplă |Triplă | |*

*| |SU + |terapie cu|terapie cu|terapie cu| |*

*| |... |alte ADO |alte ADO |alte ADO | |*

*| | |(ex. MET +|(ex. MET +|(ex. MET +| |*

*| | |TZD + ...)|SGLT2i + |DPP4i + | |*

*| | | |...) |...) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|INN | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|FĂRĂ protocol | | | | | |*

*|de prescriere | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Metformin | | | | | |*

*|(MET) | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Sulfoniluree | | | | | |*

*|(SU) - | | | | | |*

*|gliclazid, | | | | | |*

*|glimepirid | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|CU protocol de | | | | | |*

*|prescriere | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|DPP4i | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Sitagliptin | | | | | |*

*|(JANUVIA) | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Sitagliptin + | | | | | |*

*|MET (JANUMET) | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Saxagliptin | | | | | |*

*|(ONGLYZA) | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Saxagliptin + | | | | | |*

*|MET | | | | | |*

*|(KOMBOGLYZE) | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Vildagliptin | | | | | |*

*|(DALMEVIN, | | | | | |*

*|GALVUS) | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Vildagliptin + | | | | | |*

*|MET (DALTEX, | | | | | |*

*|EUCREAS) | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|SGLT2i | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Dapagliflozin | | | | | |*

*|(FORXIGA) | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Dapagliflozin +| | | | | |*

*|MET (XIGDUO) | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Dapagliflozin +| | | | | |*

*|saxagliptin | | | | | |*

*|(QTERN) | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Empagliflozin | | | | | |*

*|(JARDIANCE) | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|GLP1-AR | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Exenatida | | | | | |*

*|(QW & BID) | | | | | |*

*|(BYDUREON & | | | | | |*

*|BYETTA) | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Dulaglutid | | | | | |*

*|(TRULICITY) | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Liraglutid | | | | | |*

*|(VICTOZA) | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Semaglutidum | | | | | |*

*|(OZEMPIC) | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Lixisenatida | | | | | |*

*|(indisponibilă)| | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|INS + GLP1 | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|SULIQUA | | | | | |*

*|(glargine + | | | | | |*

*|lixisenatide) | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|INS | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|LANTUS | | | | | |*

*|(glargin 100) | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|LEVEMIR | | | | | |*

*|(detemir) | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|TOUJEO | | | | | |*

*|(glargin 300) | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|TRESIBA | | | | | |*

*|(degludec) | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|HUMALOG | | | | | |*

*|(lispro) | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|APIDRA | | | | | |*

*|(glulizin) | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|NOVORAPID | | | | | |*

*|(aspart) & | | | | | |*

*|FIASP (aspart) | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Humalog Mix 25,| | | | | |*

*|Mix 50 | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|NOVOMIX 30 | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|HUMALOG NLP | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Semaglutidum Schema terapeutică 1 (Sc Tr1) - 0,25 mg/zi |*

*|(OZEMPIC) semaglutidum timp de 4 săptămâni + 0,5 mg/zi |*

*| semaglutidum ulterior |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Semaglutidum Schema terapeutică 2 (Sc Tr2) - 0,25 mg/zi |*

*|(OZEMPIC) semaglutidum timp de 4 săptămâni + 0,5 mg/zi |*

*| semaglutidum, timp de 12 săptămâni + 1 mg/zi |*

*| semaglutidum ulterior - semaglutidum + MET sau |*

*| semaglutidum + Met + SU |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*- continuare -*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Asocieri medicamentoase posibile conform |*

*| protocoalelor terapeutice în vigoare |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | În asociere cu | În asociere DOAR|*

*| | INS Bazală ca | cu INS |*

*| | prim injectabil | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | INS Bazală + | INS + ... (dublă|*

*| | MET + ... | asociere) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|INN | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|FĂRĂ protocol | | |*

*|de prescriere | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Metformin | | |*

*|(MET) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Sulfoniluree | | |*

*|(SU) - | | |*

*|gliclazid, | | |*

*|glimepirid | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|CU protocol de | | |*

*|prescriere | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|DPP4i | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Sitagliptin | | |*

*|(JANUVIA) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Sitagliptin + | | |*

*|MET (JANUMET) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Saxagliptin | | |*

*|(ONGLYZA) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Saxagliptin + | | |*

*|MET | | |*

*|(KOMBOGLYZE) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Vildagliptin | | |*

*|(DALMEVIN, | | |*

*|GALVUS) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Vildagliptin + | | |*

*|MET (DALTEX, | | |*

*|EUCREAS) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|SGLT2i | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Dapagliflozin | | |*

*|(FORXIGA) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Dapagliflozin +| | |*

*|MET (XIGDUO) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Dapagliflozin +| | |*

*|saxagliptin | | |*

*|(QTERN) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Empagliflozin | | |*

*|(JARDIANCE) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|GLP1-AR | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Exenatida | | |*

*|(QW & BID) | | |*

*|(BYDUREON & | | |*

*|BYETTA) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Dulaglutid | | |*

*|(TRULICITY) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Liraglutid | | |*

*|(VICTOZA) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Semaglutidum | | |*

*|(OZEMPIC) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Lixisenatida | | |*

*|(indisponibilă)| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|INS + GLP1 | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|SULIQUA | | |*

*|(glargine + | | |*

*|lixisenatide) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|INS | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|LANTUS | | |*

*|(glargin 100) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|LEVEMIR | | |*

*|(detemir) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|TOUJEO | | |*

*|(glargin 300) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|TRESIBA | | |*

*|(degludec) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|HUMALOG | | |*

*|(lispro) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|APIDRA | | |*

*|(glulizin) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|NOVORAPID | | |*

*|(aspart) & | | |*

*|FIASP (aspart) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Humalog Mix 25,| | |*

*|Mix 50 | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|NOVOMIX 30 | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|HUMALOG NLP | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Semaglutidum Schema terapeutică 1 (Sc Tr1) - |*

*| 0,25 mg/zi |*

*|(OZEMPIC) semaglutidum timp de 4 săptămâni + |*

*| 0,5 mg/zi |*

*| semaglutidum ulterior |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Semaglutidum Schema terapeutică 2 (Sc Tr2) - |*

*| 0,25 mg/zi |*

*|(OZEMPIC) semaglutidum timp de 4 săptămâni + |*

*| 0,5 mg/zi |*

*| semaglutidum, timp de 12 săptămâni |*

*| + 1 mg/zi |*

*| semaglutidum ulterior - |*

*| semaglutidum + MET sau |*

*| semaglutidum + Met + SU |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\_*

*|\_|: asocieri permise conform protocolului pentru molecula/produsul respectiv*

*\_*

*|\_|: asociere posibilă dar atenţie la reducerea dozei/precauţie la modificarea dozei*

*\_*

*|\_|: asocieri posibile dar în baza protocolului de boală şi a protocolului unui produs diferit (în majoritatea cazurilor în baza protocolului unui produs care reprezintă o combinaţie/asociere medicamentoasă în doză fixă)*

*\_*

*|\_|: asociere medicamentoasă imposibilă şi nerecomandată*

**#CIN**

***NOTĂ:***

*La pagina 169 din Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 697 bis din 14 iulie 2021, conţinutul celulelor din tabelul de mai sus era greu lizibil sau chiar ilizibil. Din acest motiv, în tabelul de mai sus, prima linie şi prima coloană au fost reproduse analizându-se tabelul în vigoare anterior modificării efectuate prin Ordinul nr. 1098/647/2021.*

*Reproducem mai jos şi tabelul în vigoare anterior modificării efectuate prin Ordinul nr. 1098/647/2021, tabel publicat la pagina 914 din Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 474 bis din 6 mai 2021.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Asocieri medicamentoase posibile conform protocoalelor terapeutice în|*

*| vigoare |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |Mono- | Dublă terapie |*

*| |terapie| |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | |Dublă |Dublă |Dublă |Dublă |Dublă |*

*| | |terapie |terapie |terapie |terapie |terapie |*

*| | |cu MET |cu SU |cu alte |cu alte |cu alte |*

*| | | | |ADO |ADO |ADO |*

*| | | | |(TZD) |(DPP4i) |(SGLT2i)|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | | | | |*

*|INN | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | | | | |*

*|FĂRĂ protocol | | | | | | |*

*|de prescriere | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |$ |$ |$ |$ |*

*|Metformin | | | | | | |*

*|(MET) | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |$ |$ |$ |$ |*

*|Sulfoniluree | | | | | | |*

*|(SU) - | | | | | | |*

*|gliclazid, | | | | | | |*

*|glimepirid | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | | | | |*

*|CU protocol de | | | | | | |*

*|prescriere | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | | | | |*

*|DPP4i | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |$ |$ |€ |€ |*

*|Sitagliptin | | | | | | |*

*|(JANUVIA) | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |€ |$ |$ |€ |€ |*

*|Sitagliptin + | | | | | | |*

*|MET (JANUMET) | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |€ |$ |$ |$ |€ |# |*

*|Saxagliptin | | | | | |vezi |*

*|(ONGLYZA) | | | | | |protocol|*

*| | | | | | |saxa + |*

*| | | | | | |dapa |*

*| | | | | | |(Qtern) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |€ |€ |$ |$ |€ |# |*

*|Saxagliptin + | | | | | |vezi |*

*|MET | | | | | |protocol|*

*|(KOMBOGLYZE) | | | | | |saxa + |*

*| | | | | | |dapa |*

*| | | | | | |(Qtern) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |€ |$ |$ |€ |€ |€ |*

*|Vildagliptin | | | | | | |*

*|(DALMEVIN, | | | | | | |*

*|GALVUS) | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |€ |$ |€ |€ |€ |€ |*

*|Vildagliptin + | | | | | | |*

*|MET (DALTEX, | | | | | | |*

*|EUCREAS) | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | | | | |*

*|SGLT2i | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |€ |$ |$ |# |# |€ |*

*|Dapagliflozin | | | |vezi |vezi | |*

*|(FORXIGA) | | | |protocol|protocol| |*

*| | | | |met + |met + | |*

*| | | | |dapa |dapa | |*

*| | | | |(Xigduo)|(Xigduo)| |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |€ |$ |$ |$ |€ |*

*|Dapagliflozin +| | | | | | |*

*|MET (XIGDUO) | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |€ |$ |$ |€ |€ |€ |*

*|Dapagliflozin +| |după |după | | | |*

*|saxagliptin | |tratament|tratament| | | |*

*|(QTERN) | |anterior |anterior | | | |*

*| | |cu dapa |cu dapa | | | |*

*| | |sau saxa |sau saxa | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |€ |$ |€ |€ |€ |€ |*

*|Empagliflozin | | | | | | |*

*|(JARDIANCE) | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | | | | |*

*|GLP1-AR | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |€ |$ |$ |$ |$ |$ |*

*|Exenatida | | | | | | |*

*|(QW & BID) | | | | | | |*

*|(BYDUREON & | | | | | | |*

*|BYETTA) | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |€ |$ |$ |$ |€ |$ |*

*|Dulaglutid | | | | | | |*

*|(TRULICITY) | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |€ |$ |$ |€ |€ |€ |*

*|Liraglutid | | | | | | |*

*|(VICTOZA) | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |€ |$ |§ |$ |€ |€ |*

*|Semaglutidum | | |Sc Tr1/ | | | |*

*|(OZEMPIC) | | |Sc Tr2 | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | | | | |*

*|Lixisenatida | | | | | | |*

*|(indisponibilă)| | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | | | | |*

*|INS + GLP1 | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |€ |$ |€ |€ |€ |€ |*

*|SULIQUA | | | | | | |*

*|(glargine + | | | | | | |*

*|lixisenatide) | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | | | | |*

*|INS | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |$ |$ |*

*|LANTUS |> 2 ani; NU sunt date | | | |*

*|(glargin 100) |disponibile pentru perioada| | | |*

*| |de sarcină şi lactaţie | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |$ |$ |*

*|LEVEMIR |> 1 an; NU sunt date | | | |*

*|(detemir) |disponibile pentru perioada| | | |*

*| |de lactaţie | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |$ |$ |*

*|TOUJEO |> 6 ani; NU sunt date | | | |*

*|(glargin 300) |disponibile pentru perioada| | | |*

*| |de sarcină şi lactaţie | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |$ |$ |*

*|TRESIBA |> 1 an; NU sunt date | | | |*

*|(degludec) |disponibile pentru perioada| | | |*

*| |de sarcină şi lactaţie | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |$ |$ |*

*|HUMALOG |> 6 ani; NU sunt date | | | |*

*|(lispro) |disponibile pentru perioada| | | |*

*| |de sarcină şi lactaţie | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |$ |$ |*

*|APIDRA |> 6 ani; NU sunt date | | | |*

*|(glulizin) |disponibile pentru perioada| | | |*

*| |de sarcină şi lactaţie | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |$ |$ |*

*|NOVORAPID |> 1 an; poate fi | | | |*

*|(aspart) & |administrat în perioada de | | | |*

*|FIASP (aspart) |sarcină şi lactaţie | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |$ |$ |*

*|Humalog Mix 25,|> 6 ani; NU sunt date | | | |*

*|Mix 50 |disponibile pentru perioada| | | |*

*| |de sarcină şi lactaţie | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |$ |$ |*

*|NOVOMIX 30 |> 6 ani; NU sunt date | | | |*

*| |disponibile pentru perioada| | | |*

*| |de sarcină şi lactaţie | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |$ |$ |*

*|HUMALOG NLP |> 6 ani; NU sunt date | | | |*

*| |disponibile pentru perioada| | | |*

*| |de sarcină şi lactaţie | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|§ |*

*|Semaglutidum Schema terapeutică 1 (Sc Tr1) - 0,25 mg/zi |*

*|(OZEMPIC) semaglutidum timp de 4 săptămâni + 0,5 mg/zi |*

*| semaglutidum ulterior |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|§ |*

*|Semaglutidum Schema terapeutică 2 (Sc Tr2) - 0,25 mg/zi |*

*|(OZEMPIC) semaglutidum timp de 4 săptămâni + 0,5 mg/zi |*

*| semaglutidum, timp de 12 săptămâni + 1 mg/zi |*

*| semaglutidum ulterior - semaglutidum + MET sau |*

*| semaglutidum + Met + SU |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*- continuare -*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Asocieri medicamentoase posibile conform protocoalelor terapeutice |*

*| în vigoare |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Triplă terapie | În asociere |*

*| | | cu GLP1-AR |*

*| | | ca prim |*

*| | | injectabil |*

*| | | şi MET |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |MET + |Triplă |Triplă |Triplă | |*

*| |SU + |terapie cu|terapie cu|terapie cu| |*

*| |... |alte ADO |alte ADO |alte ADO | |*

*| | |(ex. MET +|(ex. MET +|(ex. MET +| |*

*| | |TZD + ...)|SGLT2i + |DPP4i + | |*

*| | | |...) |...) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | | | |*

*|INN | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | | | |*

*|FĂRĂ protocol | | | | | |*

*|de prescriere | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |$ |$ |$ |*

*|Metformin | | | | | |*

*|(MET) | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |$ |$ |$ |*

*|Sulfoniluree | | | | | |*

*|(SU) - | | | | | |*

*|gliclazid, | | | | | |*

*|glimepirid | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | | | |*

*|CU protocol de | | | | | |*

*|prescriere | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | | | |*

*|DPP4i | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |€ |€ |€ |*

*|Sitagliptin | | | | | |*

*|(JANUVIA) | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |€ |€ |€ |€ |€ |*

*|Sitagliptin + | | | | | |*

*|MET (JANUMET) | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |# |€ |€ |*

*|Saxagliptin | | |vezi | | |*

*|(ONGLYZA) | | |protocol | | |*

*| | | |saxa + | | |*

*| | | |dapa | | |*

*| | | |(Qtern) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |€ |$ |€ |€ |€ |*

*|Saxagliptin + | | | | | |*

*|MET | | | | | |*

*|(KOMBOGLYZE) | | | | | |*

*| | | | | | |*

*| | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |€ |€ |€ |€ |*

*|Vildagliptin | | | | | |*

*|(DALMEVIN, | | | | | |*

*|GALVUS) | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |€ |€ |€ |€ |*

*|Vildagliptin + | | | | | |*

*|MET (DALTEX, | | | | | |*

*|EUCREAS) | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | | | |*

*|SGLT2i | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |# |€ |# |# |*

*|Dapagliflozin | |vezi | |vezi |cu exenatida |*

*|(FORXIGA) | |protocol | |protocol |(protocol |*

*| | |met + dapa| |met + dapa|exenatida) |*

*| | |(Xigduo) | |(Xigduo) | |*

*| | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |€ |$ |$ |*

*|Dapagliflozin +| | | | | |*

*|MET (XIGDUO) | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |€ |€ |€ |€ |€ |*

*|Dapagliflozin +| | | | | |*

*|saxagliptin | | | | | |*

*|(QTERN) | | | | | |*

*| | | | | | |*

*| | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |€ |€ |€ |€ |€ |*

*|Empagliflozin | | | | | |*

*|(JARDIANCE) | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | | | |*

*|GLP1-AR | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |$ |€ |€ |*

*|Exenatida | | |cu dapa- | | |*

*|(QW & BID) | | |gliflozin | | |*

*|(BYDUREON & | | | | | |*

*|BYETTA) | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |$ |€ |€ |*

*|Dulaglutid | | | | | |*

*|(TRULICITY) | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |€ |€ |€ |*

*|Liraglutid | | | | | |*

*|(VICTOZA) | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |€ |€ |€ |*

*|Semaglutidum | | | | | |*

*|(OZEMPIC) | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | | | |*

*|Lixisenatida | | | | | |*

*|(indisponibilă)| | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | | | |*

*|INS + GLP1 | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |€ |€ |$ |€ |€ |*

*|SULIQUA | | |cu | | |*

*|(glargine + | | |Metformin | | |*

*|lixisenatide) | | |şi SGLT2i | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | | | |*

*|INS | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |$ |$ |$ |*

*|LANTUS | | | | | |*

*|(glargin 100) | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |$ |$ |$ |*

*|LEVEMIR | | | | | |*

*|(detemir) | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |$ |$ |$ |*

*|TOUJEO | | | | | |*

*|(glargin 300) | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |$ |$ |§ |*

*|TRESIBA | | | | |Reducere cu |*

*|(degludec) | | | | |20% a dozei |*

*| | | | | |în cazul |*

*| | | | | |asocierii cu |*

*| | | | | |GLP1 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |$ |$ |$ |*

*|HUMALOG | | | | | |*

*|(lispro) | | | | | |*

*| | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |$ |$ |$ |*

*|APIDRA | | | | | |*

*|(glulizin) | | | | | |*

*| | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |$ |$ |$ |*

*|NOVORAPID | | | | | |*

*|(aspart) & | | | | | |*

*|FIASP (aspart) | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |$ |$ |$ |*

*|Humalog Mix 25,| | | | | |*

*|Mix 50 | | | | | |*

*| | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |$ |$ |$ |*

*|NOVOMIX 30 | | | | | |*

*| | | | | | |*

*| | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |$ |$ |$ |*

*|HUMALOG NLP | | | | | |*

*| | | | | | |*

*| | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|§ |*

*|Semaglutidum Schema terapeutică 1 (Sc Tr1) - 0,25 mg/zi |*

*|(OZEMPIC) semaglutidum timp de 4 săptămâni + 0,5 mg/zi |*

*| semaglutidum ulterior |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|§ |*

*|Semaglutidum Schema terapeutică 2 (Sc Tr2) - 0,25 mg/zi |*

*|(OZEMPIC) semaglutidum timp de 4 săptămâni + 0,5 mg/zi |*

*| semaglutidum, timp de 12 săptămâni + 1 mg/zi |*

*| semaglutidum ulterior - semaglutidum + MET sau |*

*| semaglutidum + Met + SU |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*- continuare -*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Asocieri medicamentoase posibile conform |*

*| protocoalelor terapeutice în vigoare |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | În asociere cu | În asociere DOAR|*

*| | INS Bazală ca | cu INS |*

*| | prim injectabil | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | INS Bazală + | INS + ... (dublă|*

*| | MET + ... | asociere) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | |*

*|INN | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | |*

*|FĂRĂ protocol | | |*

*|de prescriere | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |*

*|Metformin | | |*

*|(MET) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |*

*|Sulfoniluree |1/2 din doză | 1/2 din doză |*

*|(SU) - | | |*

*|gliclazid, | | |*

*|glimepirid | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | |*

*|CU protocol de | | |*

*|prescriere | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | |*

*|DPP4i | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |*

*|Sitagliptin | | |*

*|(JANUVIA) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |€ |$ |*

*|Sitagliptin + | | |*

*|MET (JANUMET) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |*

*|Saxagliptin | | |*

*|(ONGLYZA) | | |*

*| | | |*

*| | | |*

*| | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |€ |$ |*

*|Saxagliptin + | | |*

*|MET | | |*

*|(KOMBOGLYZE) | | |*

*| | | |*

*| | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |€ |€ |*

*|Vildagliptin | | |*

*|(DALMEVIN, | | |*

*|GALVUS) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |€ |*

*|Vildagliptin + | | |*

*|MET (DALTEX, | | |*

*|EUCREAS) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | |*

*|SGLT2i | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |*

*|Dapagliflozin | | |*

*|(FORXIGA) | | |*

*| | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |*

*|Dapagliflozin +| | |*

*|MET (XIGDUO) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |*

*|Dapagliflozin +|după tratament |după tratament |*

*|saxagliptin |anterior cu dapa |anterior cu dapa |*

*|(QTERN) |sau saxa |sau saxa |*

*| | | |*

*| | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |*

*|Empagliflozin | | |*

*|(JARDIANCE) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | |*

*|GLP1-AR | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |*

*|Exenatida | | |*

*|(QW & BID) | | |*

*|(BYDUREON & | | |*

*|BYETTA) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |*

*|Dulaglutid | | |*

*|(TRULICITY) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |€ |*

*|Liraglutid | | |*

*|(VICTOZA) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |§ |€ |*

*|Semaglutidum |Sc Tr1/Sc Tr2 | |*

*|(OZEMPIC) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |# |# |*

*|Lixisenatida |vezi protocol |vezi protocol |*

*|(indisponibilă)|Suliqua |Suliqua |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | |*

*|INS + GLP1 | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |€ |€ |*

*|SULIQUA | | |*

*|(glargine + | | |*

*|lixisenatide) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | |*

*|INS | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |€ |€ |*

*|LANTUS | | |*

*|(glargin 100) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |€ |€ |*

*|LEVEMIR | | |*

*|(detemir) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |€ |€ |*

*|TOUJEO | | |*

*|(glargin 300) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |€ |€ |*

*|TRESIBA | | |*

*|(degludec) | | |*

*| | | |*

*| | | |*

*| | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |€ |*

*|HUMALOG | | |*

*|(lispro) | | |*

*| | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |€ |*

*|APIDRA | | |*

*|(glulizin) | | |*

*| | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |€ |*

*|NOVORAPID | | |*

*|(aspart) & | | |*

*|FIASP (aspart) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |€ |€ |*

*|Humalog Mix 25,| | |*

*|Mix 50 | | |*

*| | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |€ |€ |*

*|NOVOMIX 30 | | |*

*| | | |*

*| | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |€ |€ |*

*|HUMALOG NLP | | |*

*| | | |*

*| | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|§ |*

*|Semaglutidum Schema terapeutică 1 (Sc Tr1) - |*

*| 0,25 mg/zi |*

*|(OZEMPIC) semaglutidum timp de 4 săptămâni + |*

*| 0,5 mg/zi |*

*| semaglutidum ulterior |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|§ |*

*|Semaglutidum Schema terapeutică 2 (Sc Tr2) - |*

*| 0,25 mg/zi |*

*|(OZEMPIC) semaglutidum timp de 4 săptămâni + |*

*| 0,5 mg/zi |*

*| semaglutidum, timp de 12 săptămâni |*

*| + 1 mg/zi |*

*| semaglutidum ulterior - |*

*| semaglutidum + MET sau |*

*| semaglutidum + Met + SU |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\_*

*|$|: asocieri permise conform protocolului pentru molecula/produsul respectiv*

*\_*

*|§|: asociere posibilă dar atenţie la reducerea dozei/precauţie la modificarea dozei*

*\_*

*|#|: asocieri posibile dar în baza protocolului de boală şi a protocolului unui produs diferit (în majoritatea cazurilor în baza protocolului unui produs care reprezintă o combinaţie/asociere medicamentoasă în doză fixă)*

*\_*

*|€|: asociere medicamentoasă imposibilă şi nerecomandată*

**#M1**

*Tabel 2. Asocieri terapeutice ale protocoalelor de terapie aflate în vigoare.*

*Figura 3Lex*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|eRFG (ml/min/| eRFG >/= |eRFG 59 - 45 |eRFG 44 - 30 |eRFG |eRFG |*

*|1,73 m2) | 60 | | |30 - 15 |< 15 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*|Metformin | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*|Sulfoniluree | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*|Repaglinina | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*|Acarboza | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*|Linagliptin | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*|Saxagliptin | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*|Sitagliptin | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*|Vildagliptin | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*|Canagliflozin| | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*|Dapagliflozin| | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*|Empagliflozin| | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*|Dulaglutid | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*|Exenatid | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*|Liraglutid | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*|Lixisenatid | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*|Semaglutid | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*|Insulina | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*Tabel 3. Terapia antidiabetică în funcţie de RFGe, adaptat şi modificat după [4]*

*\_*

*|\_| = medicaţie permisă fără restricţii*

*\_*

*|\_| = medicaţie permisă cu ajustarea dozei/precauţie,*

*\_*

*|\_| = medicaţie nerecomandată*

**#CIN**

***NOTĂ:***

*La pagina 170 din Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 697 bis din 14 iulie 2021, conţinutul celulelor din tabelul de mai sus era greu lizibil sau chiar ilizibil. Din acest motiv, în tabelul de mai sus, prima linie şi prima coloană au fost reproduse analizându-se tabelul în vigoare anterior modificării efectuate prin Ordinul nr. 1098/647/2021.*

*Reproducem mai jos şi tabelul în vigoare anterior modificării efectuate prin Ordinul nr. 1098/647/2021, tabel publicat la pagina 915 din Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 474 bis din 6 mai 2021.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|eRFG (ml/min/| eRFG >/= |eRFG 59 - 45 |eRFG 44 - 30 |eRFG |eRFG |*

*|1,73 m2) | 60 | | |30 - 15 |< 15 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |# |€ |€ |*

*|Metformin | | |se ajustează | | |*

*| | | |doza/prudenţă| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |# |# |€ |€ |*

*|Sulfoniluree | |se preferă | | | |*

*| | |Gliquidona | | | |*

*| | |deoarece se | | | |*

*| | |metabolizează | | | |*

*| | |hepatic | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |$ |$ |$ |*

*|Repaglinina | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |$ |$ |€ |*

*|Acarboza | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |$ |$ |$ |*

*|Linagliptin | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |# |# |# |# |*

*|Saxagliptin | |se ajustează | | | |*

*| | |doza/prudenţă | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |# |# |# |*

*|Sitagliptin | | |se ajustează | | |*

*| | | |doza/prudenţă| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |# |# |# |# |*

*|Vildagliptin | |se ajustează | | | |*

*| | |doza/prudenţă | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |# |€ |€ |€ |*

*|Canagliflozin|nu se |se ajustează | | | |*

*| |iniţiază |doza/prudenţă | | | |*

*| |la eRFG < | | | | |*

*| |60 (ml/ | | | | |*

*| |min/ | | | | |*

*| |1,73 m2) | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |# |€ |€ |€ |*

*|Dapagliflozin|nu se | | | | |*

*| |iniţiază | | | | |*

*| |la eRFG < | | | | |*

*| |60 (ml/ | | | | |*

*| |min/ | | | | |*

*| |1,73 m2) | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |# |€ |€ |€ |*

*|Empagliflozin|nu se | | | | |*

*| |iniţiază | | | | |*

*| |la eRFG < | | | | |*

*| |60 (ml/ | | | | |*

*| |min/ | | | | |*

*| |1,73 m2) | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |$ |$ |€ |*

*|Dulaglutid | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |€ |€ |€ |*

*|Exenatid | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |$ |$ |€ |*

*|Liraglutid | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |$ |€ |€ |*

*|Lixisenatid | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |$ |$ |$ |€ |*

*|Semaglutid | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| |$ |# |# |# |# |*

*|Insulina | |risc de | | | |*

*| | |hipoglicemie | | | |*

*| | |indus de | | | |*

*| | |reducerea | | | |*

*| | |clearance-ului| | | |*

*| | |renal al | | | |*

*| | |insulinei | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*Tabel 3. Terapia antidiabetică în funcţie de RFGe, adaptat şi modificat după [4]*

*\_*

*|$| = medicaţie permisă fără restricţii*

*\_*

*|#| = medicaţie permisă cu ajustarea dozei/precauţie,*

*\_*

*|€| = medicaţie nerecomandată*

**#M1**

***INSULINOTERAPIA***

*La pacienţii cu diabet zaharat de tip 1, tratamentul cu insulină este singura abordare terapeutică. Se recomandă terapia intensivă cu insulină cu injecţii multiple sau administrare subcutanată continuă (CSII), utilizând pen-uri (stilouri injectoare) sau pompe de insulină cuplate sau nu cu sisteme de monitorizare continuă a glucozei.*

*La pacienţii cu diabet zaharat de tip I se preferă analogii de insulină datorită riscului mai scăzut de hipoglicemie.*

*Diabetul zaharat de tip 2 este o afecţiune progresivă. Agravarea tulburărilor fiziopatologice subiacente, mai ales epuizarea celulelor beta-pancreatice, este urmată de nevoia de intensificare treptată a tratamentului, inclusiv iniţierea tratamentului cu insulină. Conform UKPDS, în momentul diagnosticului, pacienţii cu DZ tip 2 prezintă o reducere cu 50% a funcţiei beta-celulare. Ulterior, funcţia beta-celulară continuă să scadă progresiv cu o rată de aproximativ 4% pe an. În consecinţă, mai devreme sau mai târziu, un procent semnificativ al bolnavilor cu DZ tip 2 devin insulino-necesitanţi, mai ales dacă sunt utilizate medicamente insulino-secretagoge de tip sulfoniluree, în doze mari şi pe durată lungă de timp.*

***I. Indicaţii pentru iniţierea terapiei cu insulină în tratamentul diabetului zaharat de tip 2:***

*- Diabet nou diagnosticat (cu opţiunea de a reveni la algoritmul de tratament fără insulină şi întreruperea terapiei cu insulină):*

*- Glicemie >/= 300 mg/dl (16,7 mmol/l) cu prezenţa simptomelor de hiperglicemie;*

*- Ineficienţa regimului terapeutic fără insulină (valoarea HbA1c depăşeşte valoarea ţintă, cu toate măsurile de intensificare a terapiei non-farmacologice)*

*- Stres metabolic acut: infecţii, abdomen acut, infarct miocardic acut, accident vascular cerebral, etc. - necesar tranzitoriu de insulină*

*- Complicaţii acute: cetoacidoză diabetică, starea hiperglicemică hiperosmolară*

*- Pre-, intra-, postoperator*

*- Sarcină şi lactaţie.*

***II. Indicaţii pentru schimbarea terapiei antihiperglicemiante (de la tratament cu medicamente antidiabetice orale cu sau fără asociere cu un agonist al receptorilor GLP-1) la o strategie combinată care include insulină*** *dacă glicemia rămâne necontrolată:*

*- Hiperglicemie continuă confirmată la mai multe determinări (glicemii şi/sau HbA1c repetat peste ţintele stabilite individualizat); şi*

*- Încercări lipsite de succes de a elimina cauze potenţiale de hiperglicemie ce pot fi corectate, precum:*

*- Erori în dietă;*

*- Nivel redus de activitate fizică;*

*- Utilizare neregulată a medicamentelor antidiabetice orale (aderenţă slabă);*

*- Infecţii;*

*- Doze necorespunzătoare de antidiabetice orale/AR GLP-1.*

*În general, înainte de iniţierea terapiei cu insulină, se recomandă utilizarea terapiei injectabile cu un AR-GLP-1 (dacă acesta nu a fost utilizat într-o treaptă anterioară).*

***III. Indicaţii pentru iniţierea terapiei cu insulină indiferent de nivelul glicemiei:***

*- Sarcină;*

*- Diabet autoimun latent al adultului (tip 1/LADA);*

*- Diabet asociat cu fibroză chistică;*

*- Cererea pacientului, din motive rezonabile.*

*La pacienţii supraponderali sau obezi cu LADA, este benefică utilizarea metformin în asociere cu insulină.*

***IV. Indicaţii pentru terapia temporară cu insulină:***

*- Decompensarea controlului glicemic de cauze tranzitorii (infecţii, traumă, terapie cu glucocorticoizi etc.);*

*- Proceduri chirurgicale;*

*- AVC;*

*- Intervenţie coronariană percutanată (PCI);*

*- Sindrom coronarian acut;*

*- Altă afecţiune acută care necesită internare în secţia de terapie intensivă.*

*V. Algoritmul tratamentului cu insulină în diabetul zaharat de tip 2 (figura 5)*

***Figura 5:*** *Intensificarea tratamentului injectabil. Adaptat şi modificat după [2].*

*Figura 4Lex*

*...........*

*:Dacă este:*

*:deja în :..*

*:tratament: :*

*:cu un : : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*:AR GLP-1 : : |INIŢIERE |*

*:sau dacă : : |Dacă |*

*:→:AR GLP-1 : : |este în | \_\_\_\_\_\_\_\_*

*: :nu este : : |tratament ||TITRARE |*

*: :indicat : : |cu un ||Titrare |*

*: :SAU dacă : : |AR GLP-1, ||până la |*

*: :preferă : : |utilizaţi ||FPG |*

*: :insulină : : |10 - 16 ||ţintă şi|*

*: :.........: : |paşi ||în |*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ : |(iDegLira ||funcţie |*

*|Dacă | :|Alegeţi | : |sau 10 - 15||de |*

*|HbA1c | :|insulina | : |unităţi ||tolera- |*

*|> 10% | :|ca prim | : |(iGlarLixi)||bilitate|*

*|şi/sau | :|injectabil| : |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_||\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|> 2% | :|dacă: | : | |*

*|peste | :|• HbA1c | : | |*

*|ţintă, | :|este | : ......•.....•..*

*\_\_\_ |luaţi în | :|foarte | : :Pentru un :*

*/ \ |conside- | :|mare | : :pacient în : \_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| O | |rare o | :|(> 11%) | : :tratament : |Dacă |*

*||||| |combinaţie| :|• Semne şi| : :cu : |HbA1c > |*

*|/ \| |terapeuti-| :|simptome | : :AR GLP-1 şi :..→|ţinta |...*

*\\_\_\_/ |că cu un | :|de catabo-| : :insulină : |Adăugaţi | :*

*|agent | :|lism: | : :bazală: : ..|insulină | :*

*|injectabil| :|scădere | : :• Luaţi în : : |bazală | :*

*|(AR GLP-1,| :|ponderală,| : :considerare : : |sau | :*

*|insulină | :|poliurie, | : :FDC AR GLP-1 : : |insulină | :*

*|bazală | :|poli- | : :şi insulină : : |prandială| :*

*|sau | :|dipsie, | : :(iDegLira : : |\_\_\_\_\_\_\_\_\_| :*

*|insulină | :|care | : :sau : : :*

*|prandială/| :|sugerează | : :iGlarLixi) : : :*

*|bazală). | :|deficit de| : :• Dar : : :*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| :|insulină | : :ţineţi cont : : :*

*| | :|• Dacă | : :de doza max : : :*

*| | :|există | : :de insulină : : :*

*|Dacă | :|suspiciune| : :din FDC : : :*

*|HbA1c > | :|de diabet | : :.............: : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ :*

*|ţinta, | :|zaharat de| : :|Dacă | :*

*|în pofida | :|tip 1 | : :|HbA1c > | :*

*→|terapiei |.:|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| : \_\_\_\_\_\_\_\_ :|ţinta, în | :*

*|duale/ | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ : | | :|pofida | :*

*|triple | |În cele | :........|Asociaţi|←:|titrării | :*

*| | |mai multe | \_\_\_\_\_\_\_ |insulină| |corecte a | :*

*| | |cazuri, | |Dacă | |bazală | |insulinei | :*

*| | |alegeţi | |HbA1c >| | | |SAU una | :*

*| |→|AR GLP-1 |→|ţinta |→| |→ |dintre |\_ :*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |înainte de| |\_\_\_\_\_\_\_| |INIŢIERE| |dozele de | |:*

*|insulină\*1| | | |insulină | |:*

*| | | | |bazală > | |:*

*|INIŢIERE | |TITRARE | |0.7 - 1.0 | |:*

*| | | | |UI/kg SAU | |:*

*|TITRARE | | | |FPG la | |:*

*|\_\_\_•\_\_•\_\_\_| |\_•\_\_•\_\_\_| |ţintă | |:*

*| | | | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| | \_\_\_\_\_\_| | |:*

*| | | | |:*

*\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_ \_\_\_\_\_\_|\_\_\_ \_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |:*

*|INIŢIERE ||TITRARE DOZĂ||INIŢIERE ||TITRARE | |:*

*|AR GLP-1 ||AR GLP-1 ||INSULINĂ ||INSULINĂ | |:*

*|• Utilizaţi ||Titrare ||BAZALĂ ||BAZALĂ | |:*

*|doza de ||treptată ||• Începeţi||• Titrarea | |:*

*|iniţiere ||până la doza||cu ||realizată de | |:*

*|(variază ||de menţinere||10 UI/zi ||pacient este | |:*

*|între ||(variază ||SAU ||mai eficientă | |:*

*|agenţii ||între ||0,1 - 0,2 ||• Stabiliţi | |:*

*|terapeutici)||agenţii ||UI/kg/zi ||FBG ţintă | |:*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_||terapeutici)|| ||corelată cu | |:*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_||\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_||HbA1c ţintă | |:*

*|• Alegeţi un | |:*

*|algoritm | |:*

*|dovedit, de | |:*

*|ex. creşterea | |:*

*|cu 2 unităţi | |:*

*|din 3 în 3 | |:*

*|zile până la | |:*

*|atingerea FPG | |:*

*|ţintă, fără | |:*

*|hipoglicemie | |:*

*|• În caz de | |:*

*|hipoglicemie, | |:*

*|identificaţi | |:*

*|cauza. Dacă nu| |:*

*|există o cauză| |:*

*|clară, | |:*

*|reduceţi | |:*

*|dozele cu | |:*

*|10 - 20% | |:*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|:*

*|...................................................................:*

*|: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|: |INIŢIERE | | |*

*|: |Dacă este în | | |*

*|: |tratament cu | | |*

*|: |un AR GPL-1, | |TITRARE |*

*|: |utilizaţi | |Titrare până |*

*|: |10 - 16 paşi | |la FPG la |*

*|: |de dozare |\_ \_|ţintă şi în |*

*|: |(iDegLira) | | | |funcţie de |*

*|: |sau 10 - 15 | | | |tolerabilitate|*

*|: |unităţi | | | | |*

*|: |(iGlarLixi) | | | | |*

*|: |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| | | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|:... .............•...•.................*

*| : :Consideraţi | Atenţie la riscul:*

*| : :regimuri cu | mai mare de :*

*| : :insulină | hipoglicemie şi/ : \_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| : :premixată cu | sau creştere în : |INIŢIERE ||TITRARE |*

*| : :→:administrare | greutate : |INSULINĂ ||INSULINĂ |*

*| : : :de 2 sau | : |PRANDIALĂ||PRANDIALĂ|*

*| : : :3 ori/zi | INIŢIERE : |\_\_\_\_\_\_\_\_\_||\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| : : : | TITRARE : | |*

*| : : :..............|..................: \_\_\_\_•\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_•\_\_\_\_*

*| : : | / \ |*

*| \_↓\_:\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_ | / ! \ |*

*| |Asociaţi | | | |Adăugare în| | | |DACĂ HBA1c NU SCADE,|*

*| |insulină | | | |trepte a | | | |RE-EVALUAŢI |*

*| |prandială | | | |injecţiilor| | | |NECESITATEA |*

*| | | | | |de insulină| | | |REGIMULUI CONTINUU |*

*| |De obicei,| | | |prandială | | | |BAZAL-BOLUS. |*

*| |o doză la | | | |(adică 2, | | | |LUAŢI ÎN CONSIDERARE|*

*| |masa | |Dacă | |apoi 3 | |Dacă | |MĂSURI SUPLIMENTARE |*

*|→|principală|→|HbA1c >|→|injecţii |→|HbA1c >|→|DE MANAGEMENT AL |*

*|sau la | |ţinta | |suplimenta-| |ţinta | |DIABETULUI |*

*|masa cu | | | |re) | | | | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |*

*|cea mai | | | | | | | |Treceţi la regimul |*

*|mare | | | | | | | |COMPLET bazal-bolus,|*

*|creştere a| | | | | | | |adică insulină |*

*|PPG | | | | | | | |bazală plus |*

*| | | | |INIŢIERE | | | |prandială la fiecare|*

*|INIŢIERE | | | |TITRARE | | | |masă. |*

*|TITRARE | | | | | | | | |*

*| | | | | | | | |INIŢIERE |*

*| | | | | | | | |TITRARE |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*• • • •*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| | | |*

*\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_ \_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_|\_\_\_\_*

*|INIŢIERE | |TITRARE | |INIŢIERE INSULINĂ | |TITRARE |*

*|INSULINĂ | |INSULINĂ | |PRANDIALĂ ÎN TREPTE | |INSULINĂ |*

*|PRANDIALĂ | |PRANDIALĂ | |• Adăugare în trepte | |PRANDIALĂ|*

*|• 4 UI pe | |• Creşteţi | |a insulinei prandiale | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|zi sau 10% | |doza cu 1 - 2| |din 3 în 3 luni dacă |*

*|din doza de| |UI sau 10 - | |HbA1c la ţintă şi se |*

*|bazală | |15% de două | |asociază cu un risc |*

*|• Dacă | |ori pe | |mai mic de |*

*|HbA1c < 8%,| |săptămână | |hipoglicemie şi |*

*|luaţi în | |• În caz de | |creşte satisfacţia |*

*|considerare| |hipoglicemie,| |pacientului comparativ|*

*|reducerea | |identificaţi | |cu introducerea |*

*|dozei | |cauza. Dacă | |imediată a regimului |*

*|totale cu | |nu există o | |complet bazal-bolus |*

*|4 UI/zi sau| |cauză clară, | | |*

*|cu 10% din | |reduceţi doza| | |*

*|doza de | |cu 10 - 20% | | |*

*|bazală | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*1. Luaţi în considerare alegerea unui AR GLP-1 în funcţie de: preferinţa pacientului, reducerea HbA1c, efectul de scădere a greutăţii sau frecvenţa administrării injecţiilor. Dacă este prezentă BCV, luaţi în considerare un AR GLP-1 cu beneficiu CV dovedit.*

*FDC, combinaţie în doză fixă; AR GLP-1, agonist al receptorilor peptidului 1 asemănător glucagonului; FBG, nivel al glucozei în sânge, recoltat a jeun; FPG, nivel al glucozei în plasmă, recoltat a jeun; PPG, glicemie post-prandială*

***Tratamentul cu insulina bazală***

*Este recomandat ca primă modalitate de iniţiere a terapiei cu insulină la pacienţii cu DZ tip 2 sau unele tipuri specifice de DZ, la care terapiile anterioare nu permit atingerea şi menţinerea ţintelor glicemice individualizate.*

*Se recomandă insulina cu durată lungă de acţiune (NPH sau analog de insulină cu durată lungă de acţiune) administrată injectabil o dată pe zi:*

*- hiperglicemie matinală - administrare seara; utilizarea analogilor cu durată lungă de acţiune reduce riscul de hipoglicemie nocturnă severă;*

*- hiperglicemie bazală şi pe timpul zilei - administrare dimineaţa (luaţi în considerare injecţii multiple cu insulină cu durată scurtă/rapidă de acţiune dacă se observă hiperglicemie post-prandială).*

*În cazuri selectate, când iniţierea terapiei cu insulină a fost mult întârziată, la pacienţi cu hiperglicemie severă şi HbA1c cu mult peste ţinta terapeutică, iniţierea terapiei cu insulină premixată sau terapia intensivă cu insulină trebuie considerată drept prima opţiune terapeutică, mai ales la pacienţii relativ tineri cu speranţă mare de viaţă. În prezent, nu există dovezi convingătoare pentru stabilirea superiorităţii eficacităţii şi siguranţei tratamentului cu insulină premixată umană sau analogi de insulină. Alegerea unui anumit produs cu insulină trebuie făcută în mod individual, luând în considerare preferinţele pacientului asupra numărului zilnic de mese.*

*1. Doza iniţială este 0,1 - 0,2 unităţi/kg sau 10 unităţi.*

*2. La pacienţii trataţi cu insulină, medicamentele antidiabetice orale şi terapiile injectabile pe bază de incretine se pot utiliza conform indicaţiilor aprobate şi în conformitate cu protocolul fiecărei molecule:*

*- Tratamentul cu metformin trebuie continuat la toţi pacienţii, dacă este tolerat şi nu este contraindicat;*

*- În cazul pacienţilor supraponderali sau obezi se preferă terapia combinată cu metformin şi inhibitor SGLT2 sau terapia pe bază de incretine (inhibitor DPP-4 sau agonist al receptorilor GLP-1);*

*- În cazul pacienţilor cu greutate corporală normală, poate fi luată în considerare asocierea cu o sulfoniluree.*

*3. Controlul glicemiei trebuie evaluat pe o perioadă de 4 - 5 zile, cu creşterea treptată a dozei cu 2 - 4 unităţi în funcţie de rezultatele obţinute la auto-monitorizarea glicemiei, până la stabilirea controlului.*

*4. Dacă necesarul zilnic de insulină bazală este > 0,3 - 0,5 unităţi/kg, fără obţinerea controlului glicemic şi al greutăţii corporale, se poate lua în considerare intensificarea tratamentului cu mixtură de insulină sau analog de insulină cu acţiune bifazică; de asemenea, se poate lua în considerare asocierea insulinei cu durată lungă de acţiune (administrată o dată sau de două ori pe zi) cu insulina cu durată scurtă de acţiune/analog de insulină cu acţiune rapidă administrat la 1 - 3 mese (regim bazal-plus, terapie intensivă cu insulină). Trebuie luată în considerare întreruperea medicamentelor care stimulează secreţia de insulină.*

*5. Dacă se utilizează doze zilnice crescute de insulină (> 100 unităţi), indicând rezistenţa la insulină, trebuie luate în considerare cauzele rezistenţei la insulină şi riscul de reacţii adverse. Se recomandă încercarea de a reduce nivelul de rezistenţă la insulină prin administrarea de insulină în perfuzie continuă subcutanată sau intravenoasă de pe o perioadă de 72 până la 96 de ore.*

***Tratamentul intensiv cu insulină***

*Tratamentul intensiv cu insulină are la bază principii similare în toate formele de diabet, cu injecţii zilnice multiple cu insulină sau prin CSII (pompa de insulină).*

*I. Principiile terapiei intensive cu insulină:*

*- Auto-monitorizare glicemică zilnică;*

*- Auto-ajustarea dozelor de insulină sau administrarea dozelor suplimentare de insulină în funcţie de valorile glicemiei, necesarul energetic şi activitatea fizică;*

*- Definirea exactă a valorilor ţintă ale glicemiei;*

*- Educaţia terapeutică şi nutriţională adecvată şi motivarea pacientului;*

*- Posibilitatea contactării rapide a echipei terapeutice;*

*- În diabetul zaharat de tip 2, CSII cu pompa de insulină nu este o abordare terapeutică de rutină.*

*II. Algoritmul tratamentului cu injecţii multiple cu insulină:*

*- Analogi de insulină cu durată scurtă de acţiune sau cu acţiune rapidă înainte de mese;*

*Şi*

*- Insulină NPH sau analog de insulină cu durată lungă de acţiune pentru a asigura un nivel constant de insulină bazală, înainte de culcare şi/sau dimineaţa. În unele cazuri de diabet zaharat de tip 2, cu niveluri normale ale glicemiei bazale, poate fi considerată administrarea injecţiilor cu insulină/analog de insulină cu durată scurtă de acţiune la momentul mesei.*

*III. Algoritmul terapeutic dacă se utilizează pompa de insulină:*

*Tratamentul cu pompa de insulină trebuie monitorizat în centre cu experienţă în acest fel de terapie. Această abordare este utilizată la pacienţi cu diabet zaharat de tip 1 şi alte forme specifice de diabet (de ex., diabet asociat fibrozei chistice).*

*1. Indicaţii:*

*a. Necesar de insulină în doze mici (de ex., la copii);*

*b. Episoade recurente, imprevizibile de hipoglicemie;*

*c. Lipsa identificării hipoglicemiei;*

*d. Stil de viaţă dezordonat şi mese neregulate;*

*e. Hiperglicemie matinală;*

*f. Diabet zaharat pre-gestaţional dificil de controlat cu multiple injecţii cu insulină;*

*g. Preferinţa pacientului, dacă sunt acceptate costurile acestui tratament.*

*2. Contraindicaţii:*

*a. Nivel intelectual/educaţional scăzut al pacientului;*

*b. Complianţă redusă la tratament;*

*c. Fără posibilitatea de consult într-o clinică specializată*

***Analogii de insulină***

*Tratamentul diabetului zaharat cu insuline umane este mai puţin fiziologic atât datorită profilului farmacocinetic al acestor insuline cât şi datorită căii de administrare a insulinei (subcutanat). Astfel, toate preparatele de insulină umană presupun administrare preprandială de la minim cu 15 minute - 45 minute în funcţie de preparat, interval adesea nerespectat de către pacient, fapt ce diminuează convenienţa şi complianţă la tratament, cu consecinţe negative asupra controlului metabolic. De asemenea, variabilitatea, riscul crescut de hipoglicemie (în special nocturnă) şi câştigul ponderal sunt neajunsuri ale tratamentului cu insulină umană, care împiedică tratamentul "agresiv" în vederea obţinerii ţintelor glicemice.*

*Cu scopul depăşirii acestor limitări ale insulinelor umane, au fost dezvoltaţi şi lansaţi analogii de insulină, care după profilul lor de acţiune sunt: rapizi (prandiali), bazali şi premixaţi (cu acţiune duală).*

***Analogii de insulină cu acţiune rapidă*** *(lispro, aspart, glulizină), indiferent de locul injectării subcutanate au o absorbţie mai rapidă, o concentraţie maximă crescută instalată rapid şi o durată de acţiune mai scurtă în comparaţie cu insulina rapidă umană.*

*Ca atare, oricare analog rapid trebuie administrat, în general, imediat înainte de masă, iar atunci când este necesar, administrarea poate fi imediat după masă.*

*De asemenea controlul glicemiei post-prandiale este îmbunătăţit cu risc scăzut de hipoglicemie (în special severă şi nocturnă).*

***Analogii de insulină bazală*** *(glargină, detemir, degludec) oferă controlul glicemiei bazale pe o durată de 24 de ore, fără vârf pronunţat de acţiune. Variabilitatea şi riscul de hipoglicemie sunt scăzute în comparaţie cu insulinele umane bazale. Analogii bazali pot fi folosiţi atât în tipul 1 de diabet cât şi în tipul 2 (atât în combinaţie cu ADO cât şi ca parte a unei scheme bazal-bolus). Pentru insulina detemir avantajul asupra câştigului ponderal a fost demonstrat constant în studiile din diabetul zaharat tip 1 cât şi 2.*

***Analogii premixaţi de insulină, cu acţiune duală*** *conţin atât analogul rapid (lispro şi respectiv aspart) în amestecuri fixe de 25, 50 şi respectiv 30% alături de insulina cu acţiune prelungită. Prezenţa analogului rapid (lispro şi respectiv aspart) determină debutul rapid, cu concentraţia maximă atinsă rapid, permiţând administrarea mai aproape de masă (între 0 şi 10 minute înainte/după masă) iar componenta prelungită asigură o durată de acţiune de 24 de ore, mimând cele 2 faze insulinosecretorii fiziologice. Şi aceşti analogi premixaţi pot fi folosiţi atât în tipul 1 de diabet cât şi în tipul 2 (cu sau fără ADO în combinaţie).*

***Iniţierea insulinoterapiei cu analogi de insulină***

*Iniţierea insulinoterapiei cu analogi de insulină atât în diabetul zaharat tip 1 cât şi cel tip 2 se face de către medicul diabetolog în urma deciziei acestuia, bazată pe evaluarea complexă a persoanei cu diabet zaharat.*

***Schimbarea tratamentului insulinic de la insulina umană la analog de insulină*** *se face de către medicul diabetolog şi este recomandat a se realiza în următoarele situaţii:*

*1. La persoanele cu diabet zaharat la care* ***echilibrul metabolic*** *nu este obţinut, în ciuda unui stil de viaţă adecvat (dietă, exerciţiu fizic) şi a unei complianţe crescute la tratament.*

*2. În condiţii de* ***variabilitate glicemică*** *crescută, documentată, în pofida unui stil de viaţă adecvat şi constant.*

*3. În caz de* ***hipoglicemii*** *recurente documentate sau asimptomatice în ciuda unui stil de viaţă adecvat (dietă, exerciţiu fizic).*

*4.* ***Stil de viaţă activ, neregulat:*** *copii, adolescenţi, adulţi care prin natura activităţii lor au acest stil de viaţă activ, neregulat.*

***Indicaţii specifice (conform RCP) ale analogilor de insulină la grupuri populaţionale speciale sau la anumite grupe de vârstă***

*1. Copii, adolescenţi: Aspart de la >/= 2 ani, Lispro, Glulizină, Glargină, Detemir de la >/= 6 ani, Lispro NPL >/= 12 ani, Degludec >/= 1 an. În cazul în care este preferată mixtura de analog, Aspart 30 >/= 10 ani, Lispro 25, Lispro 50 >/= 12 ani*

*2. Sarcina: Aspart, Lispro, Lispro 25, 50, Lispro NPL*

*3. Alăptare: Aspart, Lispro, Lispro 25, 50, Lispro NPL, Aspart 30*

***RECOMANDĂRI***

*1. Măsurarea glicemiei pentru a permite diagnosticul precoce de pre-diabet/diabet zaharat de tip 2 (DZ2) trebuie efectuată la toate persoanele cu vârsta > 45 de ani şi la persoanele mai tinere cu obezitate şi cel puţin un factor suplimentar de risc pentru diabet.*

*2. În săptămânile 24 - 28 de sarcină, femeile fără diagnostic anterior de diabet trebuie evaluate cu ajutorul testului de toleranţă orală la glucoză (prin administrarea orală a 75 g glucoză) pentru diagnosticul de diabet gestaţional.*

*3. Pacienţii cu pre-diabet trebuie să primească recomandări referitoare la un stil de viaţă sănătos (reducerea şi menţinerea greutăţii corporale, activitate fizică cel puţin 150 de minute pe săptămână) şi informaţii asupra eficacităţii metodelor de prevenire a diabetului zaharat.*

*4. La pacienţii cu pre-diabet, mai ales la cei cu indicele de masă corporală (IMC) >/= 35 kg/m2 şi cu vârsta < 60 de ani şi la femeile cu istoric de diabet zaharat gestaţional (DZG), trebuie luată în considerare prevenirea farmacologică a apariţiei diabetului prin administrarea tratamentului cu metformin împreună cu măsurile de modificare a stilului de viaţă.*

*5. La pacienţii cu pre-diabet monitorizarea trebuie făcută prin măsurarea glicemiei a jeun sau prin testul de toleranţă orală la glucoză (TTGO).*

*6. La pacienţii cu diabet zaharat, obiectivul general pentru controlul diabetului este protecţia cardio-renală şi menţinerea HbA1c </= 7,0% (53 mmol/mol), aceasta poate fi individualizată în funcţie de vârsta pacientului, speranţa sa de viaţă şi existenţa sau nu a complicaţiilor cronice şi a comorbidităţilor.*

*7. La toţi pacienţii cu diabet zaharat de tip 1 şi albuminurie crescută şi/sau disfuncţie renală se recomandă tratament cu statină pentru a reduce nivelul LDL-C cu cel puţin 50% indiferent de nivelul LDL-C la momentul iniţial.*

*8. La pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi boală cardiovasculară sau insuficienţă renală cronică şi la pacienţii cu vârsta > 40 de ani fără diagnostic de boală cardiovasculară, dar cu cel puţin 1 factor de risc sau afectare de organ ţintă, se recomandă tratament hipolipemiant pentru a atinge nivelul LDL-C ţintă < 70 mg/dl (1,8 mmol/l).*

*9. La pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 fără afectare de organ ţintă şi fără factori de risc, LDL-C ţintă este < 100 mg/dl (2,6 mmol/1).*

*10. Tensiunea arterială recomandată ca ţintă este < 130/80 mm Hg.*

*11. Toţi pacienţii cu diabet zaharat trebuie să primească educaţie privind principiile generale ale dietei adecvate în diabet zaharat din partea personalului pregătit corespunzător (medic, nutriţionist, asistentă medicală în diabet zaharat, asistentă medicală de educaţie în diabet), utilizând metode şi tehnici variate, inclusiv telemedicina. Recomandările detaliate de nutriţie trebuie adaptate la nevoile şi posibilităţile fiecărui pacient.*

*12. Macronutrientul principal care determină necesarul de insulină peri-prandială este reprezentat de carbohidraţi. Instruirea asupra modului în care se poate estima conţinutul de carbohidraţi al unei mese pentru optimizarea tratamentului cu insulină trebuie să fie o componentă importantă în educaţia nutriţională la pacienţii cu diabet zaharat de tip 1.*

*13. Nu există o dietă universală care să fie potrivită pentru toţi pacienţii cu diabet zaharat. Proporţiile optime ale macronutrienţilor trebuie determinate individual, luând în considerare vârsta, nivelul de efort fizic, prezenţa complicaţiilor diabetului zaharat şi prezenţa comorbidităţilor.*

*14. Datorită beneficiilor pleiotrope, exerciţiile fizice reprezintă o parte integrantă a controlului glicemic adecvat. Pentru efecte optime, exerciţiile fizice trebuie să se desfăşoare periodic, cel puţin o dată la 2 - 3 zile, dar de preferat în fiecare zi.*

*15. Starea psihică a pacientului trebuie evaluată la iniţierea tratamentului pentru diabet zaharat şi în timpului fiecărei vizite ulterioare.*

*16. Depresia se asociază frecvent cu diabetul zaharat şi creşte semnificativ riscul de apariţie a complicaţiilor diabetului.*

*17. Pacienţii cu diabet trebuie evaluaţi pentru identificarea simptomelor de anxietate, dependenţă, tulburări de alimentaţie şi disfuncţie cognitivă. Aceste afecţiuni pot deteriora semnificativ abilitatea de adaptare la boală.*

*18. Educaţia reprezintă un element principal în tratamentul şi prevenirea diabetului zaharat. Toţii pacienţii cu diabet zaharat şi familiile/aparţinătorii trebuie să participe la orele de educaţie în diabet pentru a acumula cunoştinţe şi abilităţi pentru managementul bolii şi ca suport iniţierea şi menţinerea auto-controlului.*

*19. Principalele obiective ale educaţiei în diabetul zaharat sunt auto-îngrijirea eficientă, controlul metabolic, îmbunătăţirea calităţii vieţii şi suportul pacienţilor şi familiilor lor. Eficacitatea educaţiei şi programele educaţionale trebuie monitorizate şi evaluate în mod regulat pentru îmbunătăţirea metodelor de aplicare.*

*20. Educaţia în diabet trebuie să fie centrată pe pacient şi pe nevoile sale individuale.*

*21. Atitudinea unită şi organizată a echipei multidisciplinare terapeutice în diabet are un efect benefic asupra controlului metabolic şi aspectului psihologic al tratamentului.*

*22. Metformin este prima opţiune terapeutică pentru iniţierea tratamentului medicamentos în diabetul zaharat de tip 2, cu excepţia situaţiilor în care este contraindicat sau nu este tolerat.*

*23. Dacă monoterapia cu dozele maxime recomandate sau tolerate devine insuficientă pentru a asigura protecţia cardio-renală şi pentru a obţine sau menţine nivelul ţintă HbA1c, se va proceda în conformitate cu schemele de la figurile 1 - 5. Această decizie nu trebuie amânată cu mai mult de 3 - 6 luni.*

*24. Alegerea medicamentelor trebuie să fie individualizată, luând în considerare eficacitatea, complicaţiile, cumulul de factori de risc, morbidităţile pacientului, reacţiile adverse, efectul asupra greutăţii corporale, riscul de hipoglicemie şi preferinţele pacienţilor.*

*25. La pacienţii cu cumul de factori de risc, afecţiuni cardiovasculare, la cei cu infarct miocardic în antecedente şi/sau cu insuficienţă cardiacă, trebuie mai întâi luate în considerare medicamentele cu efect benefic stabilit asupra riscului cardiovascular. În asociere cu metformin, un asemenea efect a fost obţinut cu inhibitorii SGLT-2 şi unii agonişti GLP-1.*

*26. La pacienţii cu cumul de factori de risc şi/sau boală renală cronică, se preferă utilizarea medicamentelor din cele două clase terapeutice - iSGLT2 şi AR-GLP-1 - datorită efectelor dovedite de protecţie asupra aparatului renal, în primul rând inhibitorii SGLT-2, dacă nu există contraindicaţii pentru utilizarea acestora.*

*27. Din cauza evoluţiei progresive a diabetului zaharat de tip 2, terapia cu insulină va fi indicată la majoritatea pacienţilor, pe parcursul evoluţiei bolii şi pe măsura intensificării terapiei.*

*28. La fiecare consult, pacienţii cu diabet trebuie întrebaţi despre simptomele şi frecvenţa episoadelor de hipoglicemie.*

*29. Pacienţii cu risc crescut de hipoglicemie clinic semnificativă (< 54 mg/dl; de ex., < 3,0 mmol/l) trebuie să primească recomandare de tratament cu glucagon. Membrii familiei, aparţinătorii şi cadrele didactice implicate în îngrijirea copiilor şi adolescenţilor cu diabet trebuie să cunoască modalitatea de administrare a glucagonului.*

*30. În cazul apariţiei episoadelor de hipoglicemie severă şi hipoglicemie asimptomatică trebuie luată în considerare modificarea tratamentului.*

*31. Tratamentul hipoglicemiei la un pacient cu stare de conştientă păstrată (glicemie </= 70 mg/dl) constă în administrarea orală a 15 g de glucoză sau un alt carbohidrat simplu. Dacă determinarea glicemiei repetată la un interval de 15 minute încă indică prezenţa hipoglicemiei, administrarea de glucoză trebuie repetată. Atunci când hipoglicemia se remite, pacientul trebuie să consume alimente (o gustare/masă) pentru a preveni hipoglicemia recurentă.*

*32. La pacienţii trataţi cu insulină care prezintă hipoglicemie asimptomatică sau manifestă un episod de hipoglicemie severă, obiectivul terapeutic trebuie să fie menţinerea unui nivel glicemic uşor mai ridicat timp de cel puţin câteva săptămâni, pentru a creşte, măcar parţial, nivelul de conştientizare a simptomelor asociate hipoglicemiei şi a preveni episoadele viitoare de hipoglicemie.*

*33. Planificarea sarcinii la femeile cu diabet zaharat reduce efectele adverse materne şi fetale/neonatale.*

*34. Se recomandă screening-ul general pentru hiperglicemie în timpul sarcinii. Criteriile de clasificare şi diagnostic pentru hiperglicemia în timpul sarcinii sunt în concordanţă cu ghidurile OMS. Screening-ul este recomandat în trimestrele 1 şi 3 de sarcină.*

*35. La iniţierea tratamentului pentru diabet zaharat la persoanele cu vârsta peste 65 de ani, ţintele terapeutice ar trebui stabilite individual, în funcţie de starea de sănătate a pacientului, funcţia sa cognitivă şi statusul socio-economic.*

*36. Unul dintre obiectivele principale ale tratamentului diabetului zaharat la persoanele cu vârsta peste 65 de ani este acela de a preveni apariţia hipoglicemiei prin individualizarea obiectivelor terapeutice şi evitarea medicamentelor asociate cu un risc crescut de hipoglicemie.*

*37. La pacienţii cu vârsta peste 65 de ani fără complicaţii semnificative, ţintele terapeutice pot fi similare cu cele ale adulţilor mai tineri.*

*38. Când se intensifică tratamentul, valorile ţintă ale glicemiei, tensiunii arteriale şi nivelurilor de lipide trebuie ajustate în funcţie de vârsta pacientului, speranţa sa de viaţă şi existenţa sau nu a complicaţiilor cronice şi a comorbidităţilor.*

*39. Eficienţa intensificării terapiei va fi evaluată periodic la 3 luni sau ori de câte ori este nevoie. Dacă după 3 luni nu există ameliorări semnificative, se evaluează stilul de viaţă şi, dacă este necesar, se trece la o etapă superioară de tratament. Dacă la 3 luni există o tendinţă de ameliorare a controlului metabolic, se continuă educaţia şi etapa terapeutică.*

*40. Pacienţii, inclusiv cei incluşi în Programul Naţional de tratament al Diabetului Zaharat, vor fi monitorizaţi periodic din perspectiva echilibrului metabolic, al riscului cardiovascular şi/sau al instalării şi/sau evoluţiei complicaţiilor cronice. Eficienţa terapiei trebuie urmărită la intervale regulate, cel puţin la fiecare 6 luni de către medicul diabetolog, prin determinarea glicemiei bazale, glicemiei postprandiale, HbA1c şi cu ajutorul procedurilor specifice şi al echipei multidisciplinare se va face screening-ul complicaţiilor cronice ale DZ.*

*41. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie justificată prin nivel de protecţie cardio-renală asigurat şi eventual probată prin determinarea cel puţin a glicemiei bazale şi postprandială, dar ideal şi acolo unde este posibil şi a HbA1c.*

*42. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse şi pentru evitarea complicaţiilor cronice cardio-renale (infarct miocardic, accident vascular cerebral, insuficienţă cardiacă, insuficienţă renală cronică).*

*43. La rezultate similare (în termenii protecţiei cardio-renale, a atingerii ţintelor terapeutice şi a calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu beneficii cardio-renale pe termen lung şi cu un raport eficienţă-cost cât mai bun.*

*44. După asigurarea protecţiei cardio-renale şi atingerea şi menţinerea ţintelor terapeutice se va testa posibilitatea menţinerii acestora în condiţiile reducerii dozelor - se va testa doza minimă eficientă - şi în condiţiile unui număr rezonabil de asocieri medicamentoase, fiind preferate moleculele cu beneficii suplimentare cardio-renale demonstrate în studii clinice randomizate.*

*Bibliografie:*

*1. International DiabetesFederation. Recommendations For Managing Type 2 Diabetes In Primary Care, 2017. www.idf.org/managing-type2-diabetes;*

*2. American Diabetes Association - Standard of Medical Care in Diabetes - 2020 - Diabetes Care January 01 2020; volume 43 issue Supplement 1; https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement 1;*

*3. Melanie J. Davies et al - Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) Diabetologia (2018) - 61:2461-2498; https://doi.orp/10.1007/s00i25-018-4729-5).*

*4. www.gpnotebookeducation.com*

**#M9**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 2 cod (B008D): PROFILAXIA ŞI TRATAMENTUL TROMBOEMBOLISMULUI VENOS ÎN AMBULATOR***

*Tromboembolismul venos (TEV), cu cele 2 forme clinice, tromboză venoasă profundă (TVP) şi embolie pulmonară (EP), reprezintă o complicaţie frecventă atât la pacienţii supuşi unei intervenţii chirurgicale majore (orice intervenţie chirurgicală cu durata de peste 30 minute) cât şi la cei cu afecţiuni medicale cu un grad crescut de imobilizare.*

***I. Pacienţii eligibili pentru profilaxia şi tratamentul TEV sunt:***

***1. Pacienţii cu chirurgie ortopedică majoră***

*Chirurgia ortopedică majoră (artroplastiile de şold şi de genunchi, chirurgia fracturilor şoldului, chirurgia tumorală, politraumatismele, intervenţiile prelungite cu bandă hemostatică, imobilizările ghipsate ale membrelor inferioare etc.) este grevată de un risc important de complicaţii tromboembolice.*

*Profilaxia complicaţiilor tromboembolice este obligatorie:*

*a. după artroplastia de şold;*

*b. după artroplastia de genunchi;*

*c. după fracturi de şold (de col femural, pertrohanteriene, subtrohanteriene etc.) operate;*

*d. după chirurgia spinală în cazul utilizării abordului anterior sau a coexistenţei altor factori de risc (vârstă, neoplazie, deficite neurologice, tromboembolism în antecedente etc.) stabiliţi de medicul specialist;*

*e. în leziunile traumatice izolate ale membrelor, mai ales a celor inferioare, imobilizate, dacă coexistă alţi factori de risc (evaluare individuală);*

*f. în chirurgia artroscopică, la pacienţi cu factori de risc suplimentari sau după intervenţii prelungite sau complicate;*

*g. în chirurgia tumorală.*

***2. Pacienţii oncologici*** *supuşi intervenţiilor chirurgicale, cu risc foarte mare după chirurgie abdominală/pelvină majoră, în perioada de după externare (volum tumoral rezidual mare, istoric de tromboembolism în antecedente, obezitate), precum şi pacienţii neoplazici care au recurenţă de tromboembolie venoasă.*

***3. Pacienţii cu boli neurologice*** *care asociază paralizii la membrele inferioare sau imobilizare cu durată prelungită (accidentul vascular ischemic acut este principala afecţiune neurologică care produce deficite motorii prelungite), faza de recuperare după traumatisme medulare acute.*

***4. Alte situaţii:*** *gravide cu trombofilii şi istoric de TEV, sindrom antifosfolipidic şi antecedente de avort recurent - patologie ginecologică, contraindicaţii la anticoagulante orale, tratament TEV ambulator etc.*

***II. Tratament (doze, perioada de tratament):***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Tip HGMM*** *|* ***Indicaţii*** *|* ***Doze*** *|* ***Durata*** *|*

*| |* ***autorizate în*** *|* ***recomandate*** *| |*

*| |* ***trombo-profilaxie*** *| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Dalteparinum*** *| Profilaxia bolii | 2500 UI/zi - | Durata medie e de |*

*| | tromboembolice | risc moderat;| 5 - 7 zile; până |*

*| | venoase în | 5000 UI/zi - | când pacientul se |*

*| | chirurgia generală| risc mare | poate mobiliza |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Profilaxia bolii | 5000 UI/zi | Durata medie e de |*

*| | tromboembolice | | 5 - 7 zile; |*

*| | venoase în | | |*

*| | chirurgia | | |*

*| | ortopedică | | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Profilaxia | 5000 UI/zi | Durata medie e de |*

*| | trombozelor la | | 12 până la 14 zile|*

*| | pacienţii | | în cazul |*

*| | constrânşi la | | pacienţilor cu |*

*| | limitarea | | mobilitate |*

*| | mobilizării | | restricţionată |*

*| | datorită unor | | |*

*| | afecţiuni medicale| | |*

*| | acute | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Enoxaparinum*** *| Profilaxia bolii | 20 mg/zi - | Durata medie e de |*

*| | tromboembolice | risc moderat;| 7 - 10 zile; |*

*| | venoase în | 40 mg/zi - | |*

*| | chirurgia generală| risc mare | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Profilaxia bolii | 40 mg/zi | Durata medie e de |*

*| | tromboembolice | | 7 - 10 zile; |*

*| | venoase în | | |*

*| | chirurgia | | |*

*| | ortopedică | | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Profilaxia | 40 mg/zi | Minimum 6 zile şi |*

*| | tromboembolismului| | va fi continuat |*

*| | venos la pacienţii| | până la |*

*| | imobilizaţi la pat| | mobilizarea |*

*| | datorită unor | | completă a |*

*| | afecţiuni medicale| | pacientului |*

*| | acute, inclusiv | | |*

*| | insuficienţă | | |*

*| | cardiacă, | | |*

*| | insuficienţă | | |*

*| | respiratorie, | | |*

*| | infecţiile severe | | |*

*| | şi bolile | | |*

*| | reumatismale | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Nadroparinum*** *| Profilaxia bolii | 0,3 ml/zi | Durata medie e de |*

*| | tromboembolice | | 7 - 10 zile; |*

*| | venoase în | | |*

*| | chirurgia generală| | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Profilaxia bolii | 0,3 ml şi/sau| Durata medie e de |*

*| | tromboembolice | 0,4 ml şi/sau| 7 - 10 zile; |*

*| | venoase în | 0,6 ml/zi în | |*

*| | chirurgia | funcţie de | |*

*| | ortopedică | greutatea | |*

*| | | pacientului | |*

*| | | şi de | |*

*| | | momentul | |*

*| | | operator | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Reviparinum*** *| Profilaxia bolii | 0,25 ml/zi - | Durata medie e de |*

*| | tromboembolice | risc moderat;| 7 - 14 zile; |*

*| | venoase în | | |*

*| | chirurgia generală| | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Profilaxia bolii | 0,6 ml/zi | Durata medie e de |*

*| | tromboembolice | | 7 - 14 zile; |*

*| | venoase în | | |*

*| | chirurgia | | |*

*| | ortopedică | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Tinzaparinum*** *| Profilaxia | 3500 UI/zi | Durata medie 7 - |*

*| | trombozei venoase | | 10 zile |*

*| | postoperatorii la | | |*

*| | pacienţii cu risc | | |*

*| | moderat de | | |*

*| | tromboză | | |*

*| | (chirurgie | | |*

*| | generală) | | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Profilaxia | 4500 UI/zi | Durata 7 - 10 zile|*

*| | trombozei venoase | | |*

*| | la pacienţii cu | | |*

*| | risc mare de | | |*

*| | tromboză (ex. | | |*

*| | artroplastia de | | |*

*| | şold) | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Fondaparinux*** *| Profilaxia | 2.5 mg/zi | Durata 5 - 9 zile |*

*| | trombozei venoase | | |*

*| | la adulţii supuşi | | |*

*| | unei intervenţii | | |*

*| | chirurgicale | | |*

*| | abdominale | | |*

*| | consideraţi a avea| | |*

*| | un risc crescut de| | |*

*| | complicaţii | | |*

*| | tromboembolice | | |*

*| | (ex. Intervenţii | | |*

*| | chirurgicale | | |*

*| | pentru cancer | | |*

*| | abdominal) | | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Prevenţia | 2.5 mg/zi | Durata 5 - 9 zile |*

*| | evenimentelor | | sau până la 24 |*

*| | tromboembolice | | zile la pacienţii |*

*| | venoase la adulţii| | la care s-a |*

*| | supuşi unei | | practicat o |*

*| | intervenţii | | intervenţie |*

*| | chirurgicale | | chirurgicală |*

*| | ortopedice majore | | pentru fractură de|*

*| | la nivelul | | şold |*

*| | membrului | | |*

*| | inferior. | | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Prevenţia | 2.5 mg/zi | Durata 6 - 14 zile|*

*| | evenimentelor | | |*

*| | tromboembolice | | |*

*| | venoase la | | |*

*| | pacienţii adulţi | | |*

*| | cu afecţiuni | | |*

*| | medicale | | |*

*| | consideraţi a avea| | |*

*| | risc crescut de | | |*

*| | ETV şi care sunt | | |*

*| | imobilizaţi | | |*

*| | datorită unor boli| | |*

*| | acute. | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Rivaroxabanum****| Prevenirea | 10 mg (1 | Tratament iniţiat |*

*|* ***(a se vedea*** *| evenimentelor | comprimat de | în primele 6 până |*

*|* ***şi protocolul****| tromboembolice | 10 mg) | la 10 ore de la |*

*|* ***B01AF01)*** *| venoase la | administrat | intervenţia |*

*| | pacienţii adulţi | oral o dată | chirurgicală şi |*

*| | care sunt supuşi | pe zi | continuat: 5 |*

*| | unei intervenţii | | săptămâni pentru |*

*| | chirurgicale de | | indicaţia în |*

*| | artroplastie a | | chirurgia |*

*| | şoldului sau | | şoldului; |*

*| | genunchiului | | 2 săptămâni pentru|*

*| | | | indicaţia în |*

*| | | | chirurgia |*

*| | | | genunchiului; |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Apixabanum (a****| prevenirea | 2,5 mg | Tratament iniţiat |*

*|* ***se vedea şi*** *| evenimentelor | administrat | în primele 12 până|*

*|* ***protocolul*** *| tromboembolice | oral de 2 | la 24 de ore de la|*

*|* ***B01AF02)*** *| venoase la | ori/zi | intervenţia |*

*| | pacienţii adulţi | | chirurgicală şi |*

*| | care sunt supuşi | | continuat: |*

*| | unei intervenţii | | 32 de zile pentru |*

*| | chirurgicale de | | artroplastia de |*

*| | artroplastie a | | sold |*

*| | şoldului sau | | 10 până la 14 zile|*

*| | genunchiului | | pentru |*

*| | | | artroplastia de |*

*| | | | genunchi |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Dabigatranum*** *| Prevenţia primară | 110 mg | Tratament iniţiat |*

*|* ***etexilatum (a****| a evenimentelor | administrat | cu 110 mg în |*

*|* ***se vedea şi*** *| tromboembolice | oral de 2 | interval de 1 - 4 |*

*|* ***protocolul*** *| venoase la | ori/zi | ore de la |*

*|* ***B01AE07)*** *| pacienţii adulţi | | finalizarea |*

*| | care au suferit o | | intervenţiei |*

*| | intervenţie | | chirurgicale şi |*

*| | chirurgicală de | | continuat cu 220 |*

*| | protezare completă| | mg/zi timp de 10 |*

*| | a genunchiului | | zile |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Durata tromboprofilaxiei prelungite*** *este următoarea:*

***1. Pacienţii cu chirurgie ortopedică majoră***

*Pentru pacienţii la care s-a efectuat o artroplastie de şold, de genunchi sau o intervenţie pentru o fractură de şold se recomandă continuarea profilaxiei ambulator (profilaxie prelungită), până la* ***28 - 35 zile****. Tratamentul profilactic început postoperator în spital, trebuie continuat şi ambulatoriu, după externarea pacientului, până la 35 de zile de la operaţie. De asemenea, în toate cazurile cu indicaţie de profilaxie a complicaţiilor tromboembolice, chiar dacă se internează o zi sau nu se internează, se va face tratamentul profilactic ambulator.*

***2. Pacienţii oncologici:***

*a. La pacienţii cu risc foarte înalt, tromboprofilaxia cu HGMM se poate prelungi* ***până la 40 de zile*** *după operaţie;*

*b. În tratamentul pacienţilor cu TEV confirmat pentru a preveni recurenţa, se preferă HGMM anticoagulantelor orale, pentru* ***minim 6 luni****.*

***3. Pacienţii cu boli neurologice imobilizaţi***

*a. La pacienţii cu factori de risc pentru TEV şi mobilitate restricţionată se recomandă doze profilactice de HGMM atâta timp cât riscul persistă;*

*b. În timpul fazei de recuperare după traumatismele medulare acute se recomandă profilaxie prelungită cu HGMM (2 - 4 săptămâni minim).*

***4. Alte situaţii:***

*a. gravide cu trombofilii şi istoric de TEV, sindrom antifosfolipidic şi antecedente de avort recurent - patologie ginecologică -* ***vezi Boala tromboembolică în sarcină şi lehuzie (www.ghiduriclinice.ro)***

*b. Pentru* ***pacienţii cu tromboză venoasă profundă*** *ghidurile recomandă tratament cu HGMM în ambulator (5 zile), urmat de tratament anticoagulant oral.*

***III. Monitorizarea tratamentului***

*Heparinele cu greutate moleculară mică nu au nevoie de monitorizarea factorilor de coagulare în cursul tratamentului. În caz de complicaţie hemoragică medicul de familie va întrerupe tratamentul şi va trimite* ***de urgenţă*** *pacientul la medicul specialist.*

***IV. Criterii de excludere din tratament:***

*a. stări hemoragice;*

*b. insuficienţă renală severă, definită printr-un clearance al creatininei < 20 ml/min.*

***V. Reluarea tratamentului***

*Dacă în cursul tratamentului sau după oprirea lui apar semne clinice de tromboză venoasă profundă sau de embolie pulmonară tratamentul va fi reluat de urgenţă, în spital, cu doze terapeutice (nu profilactice).*

***VI. Prescriptori***

*Medicamentele vor fi prescrise iniţial de către medicul specialist, urmând ca acolo unde este cazul prescrierea să fie continuată de către medicul de familie.*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 3, cod (B013K): MEDICAŢIA ADJUVANTĂ TERAPIEI ANTIVIRALE ÎN HEPATITE CRONICE**

**DCI: FILGRASTIM**

**Indicaţii**

Utilizarea filgrastim pentru susţinerea terapiei antivirale la doze optime

**Tratament**

Doze

- Se începe administrarea de filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile consecutiv dacă granulocitele scad la 1.000 mm3.

- Gr: 750 - 1.000 mm3:

- filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;

- doză întreagă de interferon.

- Gr: 500 - 750 mm3:

- filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;

- reducerea dozei de interferon conform protocolului.

- Gr: < 500 mm3:

- filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;

- întreruperea interferonului conform protocolului.

**Monitorizare**

Monitorizarea se realizează prin identificarea săptămânală a numărului de granulocite.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 4, cod (BD01D): HEMOFILIA A şi B şi BOALA VON WILLEBRAND**

**I. HEMOFILIA A şi B**

**I. DATE GENERALE**

Hemofilia este o afecţiune hemoragică:

- congenitală transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorilor de coagulare VIII (Hemofilia A) sau IX (Hemofilia B)

- dobândită, caracterizată prin producerea de către organismul uman de autoanticorpi inhibitori împotriva factorilor de coagulare VIII sau IX proprii

HEMOFILIA CONGENITALĂ A şi B

În funcţie de nivelul seric al factorului de coagulare, se descriu 3 forme de severitate ale hemofiliei:

- forma uşoară, cantitatea de factor de coagulare este 5% - 40% (0,05 - 0,40 UI/ml)

- forma moderată, cantitatea de factor de coagulare cuprinsă între 1 - 5% (0,01 - 0,05 UI/ml)

- forma severă, cantitatea factor de coagulare < 1% din normal (< 0,01 UI/ml)

Conform datelor Federaţiei Mondiale de Hemofilie (WFH) şi ale Consorţiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferenţe notabile ale frecvenţei hemofiliei congenitale, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic. Incidenţa bolii este de 20 - 25 bolnavi la 100.000 persoane de sex masculin, respectiv 1 bolnav la 10.000 persoane din populaţia totală. În medie, 80% din cazuri sunt reprezentate de hemofilia A şi 20% de hemofilia B. Proporţia formelor severe (nivelul FVIII/IX < 1%) este pentru hemofilia A de 50 - 70%, iar pentru hemofilia B, de 30 - 50%.

Manifestările hemoragice

Fenotipul caracteristic al hemofiliei constă în tendinţa la hemoragii spontane sau provocate în funcţie de severitatea deficitului de factor de coagulare. (Tabel 1, 2)

Tabel nr. 1: Corelaţia dintre severitatea episoadelor hemoragice şi nivelul factorului de coagulare

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Severitatea Hemofiliei | Caracteristicile sângerării |

| (nivelul factorului VIII/ | |

| IX în procente) | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Severă | Hemoragii frecvente, spontane mai ales |

| (F VIII/IX < 1%) | la nivelul articulaţiilor şi muşchilor, |

| | în general fără o cauză precizată |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Moderată | Rar hemoragiile pot apare spontan; |

| (F VIII/IX 1 - 5%) | hemoragii grave prelungite în urma |

| | traumatismelor sau intervenţiilor |

| | chirurgicale |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Uşoară | Hemoragii severe şi prelungite în cazul |

| (F VIII/IX 5 - 40%) | traumatismelor majore sau intervenţiilor|

| | chirurgicale |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

Tabel nr. 2 - Frecvenţa episoadelor hemoragice în funcţie de localizare

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Localizarea hemoragiilor | Frecvenţa (%) |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Hemartroze | 70 - 80 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Hemoragii musculare | 10 - 20 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Alte hemoragii majore | 5 - 10 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Hemoragii SNC | < 5 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

În funcţie de localizare, hemoragiile pot fi severe sau care pun viaţa în pericol (tabel 3).

Tabel nr. 3

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Hemoragii severe | Hemoragii care pun viaţa în pericol |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| - Articulaţii | - Cerebrale (SNC) |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| - Musculatura şi | - Gastrointestinale (GI) |

| ţesuturile moi | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| - Bucale/nazale/ | - Gât/faringe |

| intestinale | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| - Hematurie | - Traumatisme severe |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**II. PROTOCOL DE DIAGNOSTIC INIŢIAL AL HEMOFILIEI CONGENITALE**

Diagnosticul

Suspiciunea de diagnostic

• anamneza (manifestări hemoragice caracteristice, ancheta familială - arborele genealogic)

• diagnostic activ la copiii de sex masculin din familiile cu hemofilie (arborele genealogic)

• circa 50% din cazurile nou diagnosticate nu au antecedente familiale (forme sporadice)

Confirmarea diagnosticului şi precizarea tipului de hemofilie

• timp parţial de tromboplastină activat (TPTA)

• timp de consum de protrombină

• timpul de coagulare global, timpul Howell cu valori frecvent normale în formele non-severe şi nefiind indicate ca teste screening (tab. nr. 4)

• corecţia timpului de consum de protrombină sau a TPTA cu plasmă proaspătă, ser vechi şi plasmă absorbită pe sulfat de bariu

• determinarea concentraţiei plasmatice a factorului VIII/IX - prin metodă coagulometrică sau cromogenică

Tabel nr. 4 - Interpretarea testului screening

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Diagnostic posibil | TP | TPTA | Timp de | Nr. |

| | | | sângerare | Trombocite |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Normal | Normal | Normal | Normal | Normal |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Hemofilie A sau B | Normal | Prelungit | Normal | Normal |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Boala von Willebrand| Normal | Normal sau | Normal sau | Normal sau |

| | | prelungit | prelungit | redus |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Defect de trombocite| Normal | Normal | Normal sau | Normal sau |

| | | | prelungit | redus |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

Precizarea formei de severitate a hemofiliei

- determinarea concentraţiei plasmatice a factorului VIII/IX - prin metodă coagulometrică sau cromogenică.

Identificarea inhibitorilor

- determinarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX, testul cel mai accesibil fiind testul Bethesda, testul de recovery şi stabilirea timpului de înjumătăţire a FVIII şi FIX

**III. PROTOCOL DE TRATAMENT AL HEMOFILIEI CONGENITALE**

A. TRATAMENTUL SAU SUBSTITUŢIA PROFILACTICĂ CONTINUĂ

1) Definiţii:

Profilaxie primară continuă: tratament continuu (cel puţin 45 săptămâni/an) regulat iniţiat înainte de apariţia afectării articulare documentată clinic şi/sau imagistic, înainte de apariţia celei de-a doua hemartroze la nivelul articulaţiilor mari\*) şi înaintea vârstei de 2 - 3 ani.

Profilaxie secundară continuă: tratament continuu (cel puţin 45 săptămâni/an), regulat, iniţiat după apariţia a două sau mai multe hemartroze la nivelul articulaţiilor mari\*) dar înainte de apariţia afectării articulare documentată clinic şi/sau imagistic.

Profilaxie terţiară: tratament continuu (cel puţin 45 săptămâni/an), regulat, iniţiat după debutul afectării articulare documentată clinic şi imagistic.

------------

\*) Articulaţii mari: gleznă, genunchi, şold, cot şi umăr.

Tratamentul continuu: definit ca intenţia de tratament pentru 52 de săptămâni pe an şi un minim de administrări definit a priori pentru cel puţin 45 săptămâni (85%) pe an.

2) Obiective: prevenirea accidentelor hemoragice, ameliorarea bolii cronice articulare, îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor cu hemofilie.

3) Criterii de includere

- Pacienţii cu vârsta 1 - 18 ani şi pacienţii cu vârsta peste 18 ani la care s-a început deja tratamentul profilactic din perioada copilăriei, cu formă congenitală severă de boală (deficit congenital de FVIII sau FIX </= 1% sau 1 - 2% cu fenotip sever\*x, fără inhibitori)

------------

\*x fenotip sever = cel puţin 4 sângerări într-o perioadă de 6 luni documentat clinic

4) Tratament

Produse:

- Hemofilia A: Factor VIII de coagulare plasmatic sau recombinant

- Hemofilia B: Factor IX de coagulare plasmatic sau recombinant

Doze:

- Hemofilia A: concentrate de FVIII de coagulare cu 25 - 50 UI factor VIII/kg/doză, de 3 - 4 ori pe săptămână în zile alternative sau chiar zilnic, în funcţie de fenotipul sângerării fiecărui pacient.

- Hemofilia B: concentrate de FIX de coagulare cu 25 - 50 UI factor IX/kg/doză de 2 ori pe săptămână la 3 - 4 zile interval sau în funcţie de fenotipul sângerării fiecărui pacient.

Mod de administrare: pe cale intravenoasă, lent. La iniţiere şi la vârste foarte mici intervalul de administrare trebuie stabilit de medicul pediatru sau hematolog, făcându-se cu doze mai mici şi la interval mai mare, cu escaladare progresivă, în funcţie de fenotipul fiecărui pacient.

5) Monitorizarea tratamentului

• Monitorizarea clinică şi paraclinică la cel mult 3 luni a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular

• Monitorizare cu atenţie, prin examinare clinică şi testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori, după cum urmează:

- la copii, la iniţierea tratamentului substitutiv, dozarea inhibitorilor trebuie făcută o dată la fiecare 5 zile de expunere până se ajunge la 20 de zile de expunere, ulterior testarea se face la fiecare 10 zile de expunere până la atingerea a 21 - 50 de zile de expunere şi apoi de cel puţin 2 ori pe an până la 150 de zile de expunere; ulterior determinarea inhibitorilor trebuie efectuată cel puţin o dată pe an, înainte de intervenţii chirurgicale sau în caz de răspuns suboptimal; este necesar controlul inhibitorilor şi după substituţii masive (peste 5 zile), la cei cu mutaţii favorizante pentru inhibitori sau post-chirurgical.

6) Criterii de schimbare a tratamentului

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi sau la proteinele de şoarece sau hamster cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament

• Modificarea protocolului individual la pacienţii care necesită doze şi ritm crescute de administrare (regim alternativ 1 zi da 1 zi nu sau zilnic)

• Dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX de coagulare.

B. TRATAMENTUL SAU SUBSTITUŢIA PROFILACTICĂ INTERMITENTĂ/DE SCURTĂ DURATĂ ÎN HEMOFILIA CONGENITALĂ

1) Definiţie:

Profilaxia intermitentă (periodică) sau de scurtă durată: tratament administrat pentru prevenirea sângerărilor pe o perioadă de timp care nu depăşeşte 20 de săptămâni consecutive într-un an sau între 20 - 45 de săptămâni în cazurile selectate şi bine documentate.

2) Obiective: prevenirea accidentelor hemoragice cu ameliorarea bolii cronice articulare sau cu altă localizare cu potenţial risc vital, şi îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor cu hemofilie.

3) Criterii de includere

Pacienţii cu hemofilie indiferent de vârstă:

- pe perioada curelor de recuperare locomotorie fizio-kinetoterapeutică, perioada stabilită fiind bine documentată.

- în caz de articulaţii ţintă (> 4 sângerări într-o articulaţie într-o perioadă de 6 luni) bine documentat.

- în caz de efort fizic intensiv (călătorie, ortostatism prelungit, vacanţă/concediu) pe o perioadă care să nu depăşească anual 20 de săptămâni.

- prevenirea accidentelor hemoragice cu localizare cu potenţial risc vital bine documentat (vezi tabel nr. 3)

- pacienţii la care s-a efectuat protezare articulară

4) Tratament

Substituţia se face adaptat la factorul deficitar:

- FVIII în hemofilia A

- FIX în hemofilia B

- agenţi de tip by-pass în formele de boală cu inhibitori (rFVIIa, APCC)

• doza şi ritmul de administrare se adaptează fiecărui pacient în funcţie de situaţia mai sus menţionată în care se încadrează

• durata medie este de 8 săptămâni, cu prelungire în cazuri speciale (după intervenţii de artroplastie, kinetoterapie intensivă, la efort fizic excesiv, accidente hemoragice cu potenţial risc vital), dar nu peste 45 săptămâni/an.

5) Monitorizarea tratamentului

- Monitorizarea lunară clinică şi paraclinică a evenimentelor hemoragice cu orice localizare sau a statusului articular

- Monitorizare cu atenţie, prin examinare clinică şi testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori.

6) Criterii de schimbare a tratamentului

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi sau la proteinele de şoarece sau hamster cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament

• Dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX de coagulare

C. TRATAMENTUL "ON DEMAND" (CURATIV) AL ACCIDENTELOR HEMORAGICE ÎN HEMOFILIA CONGENITALĂ FĂRĂ INHIBITORI

1. Obiective: oprirea evenimentului hemoragic instalat

2. Criterii de includere

- Pacienţi cu hemofilie congenitală fără inhibitori, cu episod hemoragic

- Vârsta: orice grupă de vârstă

- Orice grad de severitate

3. Tratament

Produse:

- Hemofilia A: Factor VIII de coagulare plasmatic sau recombinant

- Hemofilia B: Factor IX de coagulare plasmatic sau recombinant

Doza şi durata terapiei de substituţie depind de severitatea deficitului de factor VIII/IX, de sediul şi gradul hemoragiei şi de starea clinică a pacientului. (Tabel 5, 6)

- Hemofilia A:

Doze:

- Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe următoarea observaţie:

• 1 UI de factor VIII/kg creşte activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl.

- Astfel, doza necesară per 1 administrare este determinată utilizând următoarea formulă:

• Unităţi (UI) necesare = greutate (kg) x creşterea dorită de factor VIII (%) x 0,5.

Tabel nr. 5 - Nivelul plasmatic de FVIII necesar în funcţie de severitatea episodului hemoragic

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Gravitatea | Nivelul | Frecvenţa de administrare (ore)/ |

| hemoragiei | plasmatic de | durata tratamentului (zile) |

| | factor VIII | |

| | necesar | |

| | (% din normal| |

| | sau UI/dl) | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Hemartroze, | 20 - 40 | Se administrează injecţii repetate|

| hemoragii | | la fiecare 12 - 24 ore (de la 8 la|

| musculare sau | | 24 de ore, în cazul pacienţilor cu|

| orale | | vârsta sub 6 ani), până la |

| | | remiterea colecţiei hemoragice |

| | | confirmată clinic şi imagistic |

| Hemoragii | 30 - 60 | Se administrează injecţii repetate|

| musculare sau | | la fiecare 12 - 24 ore (de la 8 la|

| hematoame extinse| | 24 de ore în cazul pacienţilor cu |

| | | vârsta sub 6 ani), până la |

| | | remiterea colecţiei hemoragice |

| | | confirmată clinic şi imagistic |

| Hemoragii care | 60 - 100 - | Se administrează injecţii repetate|

| pun viaţa în | iniţial | la fiecare 8 - 24 de ore (de la 6 |

| pericol | 50 - | la 12 ore în cazul pacienţilor cu |

| (cerebral, | întreţinere | vârsta sub 6 ani), până la |

| faringian, zona | | remiterea colecţiei hemoragice |

| gâtului, | | confirmată clinic şi imagistic |

| gastrointestinal)| | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

- Hemofilia B:

Doze:

Calculul dozei necesare de factor IX se bazează pe observaţia conform căreia 1 UI factor IX per kg creşte activitatea plasmatică a factorului IX cu 0,9% din activitatea normală.

- Astfel, doza necesară per 1 administrare se calculează utilizând următoarea formulă:

• Unităţi necesare = greutate (kg) x creşterea dorită de factor IX (%) (UI/dl) x 1,1

Tabel nr. 6 - Nivelul plasmatic de FIX necesar în funcţie de severitatea episodului hemoragic

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Gravitatea | Nivel necesar| Frecvenţa administrării (ore)/ |

| hemoragiei | de factor IX | Durata terapiei (zile) |

| | (% din normal| |

| | sau în UI/dl)| |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Hemartroză, | 20 - 40 | Se administrează injecţii repetate|

| sângerare | | la intervale de 24 ore, până la |

| musculară sau | | remiterea colecţiei hemoragice |

| sângerare orală | | confirmată clinic şi imagistic |

| Sângerare | 30 - 60 | Se administrează injecţii repetate|

| musculară mai | | la intervale de 24 ore, până la |

| extinsă sau | | remiterea colecţiei hemoragice |

| hematom compresiv| | confirmată clinic şi imagistic |

| Hemoragii | 60 - 100 | Se administrează injecţii repetate|

| ameninţătoare de | | la intervale de 8 - 24 ore, până |

| viaţă | | la remiterea colecţiei hemoragice |

| | | confirmată clinic şi imagistic |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

Mod de administrare: pe cale intravenoasă, lent. Intervalul de administrare trebuie stabilit la indicaţia medicului pediatru/hematolog.

4) Monitorizarea tratamentului

• Evaluarea răspunsului la tratament

• Monitorizarea clinică şi paraclinică a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular

• Monitorizare cu atenţie, prin examinare clinică şi testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori.

Tratamentul "on demand" se administrează până la dispariţia hemartrozei/hematomului/sângerării confirmate clinic şi/sau imagistic (ecografie, CT, RMN etc. în funcţie de situaţie)

5) Criterii de schimbare a tratamentului

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi sau la proteinele de şoarece sau hamster cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament

• Dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII/IX

D. TRATAMENTUL DE SUBSTITUŢIE ÎN CAZUL INTERVENŢIILOR CHIRURGICALE ŞI ORTOPEDICE PENTRU HEMOFILIA CONGENITALĂ FĂRĂ INHIBITORI

1) Obiective: asigurarea hemostazei în cursul intervenţiilor chirurgicale şi ortopedice

2) Criterii de includere

Pacienţi, indiferent de vârstă, cu hemofilie congenitală fără inhibitori care necesită intervenţii chirurgicale sau ortopedice.

Tabel nr. 7 - Definiţia invazivităţii intervenţiei

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Minore | Orice procedură operativă invazivă unde sunt manipulate |

| | numai pielea, mucoasele sau ţesutul conjunctiv superficial,|

| | de exemplu: implantarea pompelor în ţesutul subcutanat, |

| | biopsii cutanate sau proceduri dentare simple. |

|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Majore | Orice procedură invazivă care necesită anestezie generală |

| | şi/sau în cazul unuia/asocierii următoarelor proceduri: |

| | - abordarea chirurgicală a unei cavităţi |

| | - traversarea chirurgicală a unei bariere mezenchimale (de |

| | exemplu, pleura, peritoneu sau dura mater) |

| | - deschiderea unui strat de fascie |

| | - excizarea unui organ |

| | - modificarea anatomiei normale viscerale |

|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

3) Tratament

Produse:

- Hemofilia A: Factor VIII de coagulare plasmatic sau recombinant

- Hemofilia B: Factor IX de coagulare plasmatic sau recombinant

Hemofilia A:

Doza: este dependentă de gradul de invazivitate a intervenţiei, crescând în cantitate şi durată de la intervenţii minore la cele majore (Tabel 8, 9)

- Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe următoarea observaţie:

• 1 UI de factor VIII/kg creşte activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl.

- Doza necesară per 1 administrare este determinată utilizând următoarea formulă:

• Unităţi (UI) necesare = greutate (kg) x creşterea dorită de factor VIII (%) x 0,5.

Tabel nr. 8 - Nivelul plasmatic de FVIII necesar în funcţie de tipul de intervenţie chirurgicală

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Tipul de | Nivelul | Frecvenţa de administrare (ore)/ |

| intervenţie | plasmatic de | durata tratamentului (zile) |

| Chirurgicală | factor VIII | |

| | necesar | |

| | (% din normal| |

| | sau UI/dl) | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Minore | 30 - 60 | Se administrează injecţii repetate|

| Incluzând | (pre, intra | la fiecare 12 ore (de la 12 la 24 |

| extracţiile | şi | de ore în cazul pacienţilor cu |

| dentare | postoperator)| vârsta sub 6 ani), până când se |

| | | obţine cicatrizarea. |

| Majore | 80 - 100 | Se administrează injecţii repetate|

| | (pre, intra | la fiecare 8 - 12 ore (de la 6 |

| | şi post | până la 24 de ore, în cazul |

| | operator) | pacienţilor cu vârsta sub 6 ani) |

| | | cu menţinerea nivelului plasmatic |

| | | de 80 - 100% până când se obţine |

| | | cicatrizarea, apoi se continuă |

| | | tratamentul timp de cel puţin |

| | | 10 - 14 zile, pentru a menţine un |

| | | nivel al activităţii Factorului |

| | | VIII de 30 - 60% (UI/dl). |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

Hemofilia B:

Doze:

Calculul dozei necesare de factor IX se bazează pe observaţia conform căreia 1 UI factor IX per kg creşte activitatea plasmatică a factorului IX cu 0,9% din activitatea normală.

- Doza necesară per 1 administrare se calculează utilizând următoarea formulă:

• Unităţi necesare = greutate (kg) x creşterea dorită de factor IX (%) (UI/dl) x 1,1

Tabel nr. 9 - Nivelul plasmatic de FIX necesar în funcţie de tipul intervenţiei chirurgicale

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Tipul de | Nivelul | Frecvenţa de administrare (ore)/ |

| intervenţie | plasmatic de | durata tratamentului (zile) |

| Chirurgicală | factor IX | |

| | necesar | |

| | (% din normal| |

| | sau UI/dl) | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Minore, inclusiv | 30 - 60 | Se administrează injecţii repetate|

| extracţia dentară| (pre, intra | la intervale de 24 ore până se |

| | şi | obţine cicatrizarea |

| | postoperator)| |

| Majore | 80 - 100 | Se administrează injecţii repetate|

| | (pre, intra | la fiecare 8 - 24 ore (de la 6 |

| | şi post | până la 24 de ore, în cazul |

| | operator) | pacienţilor cu vârsta sub 6 ani) |

| | | cu menţinerea nivelului plasmatic |

| | | de 80 - 100% până când se obţine |

| | | cicatrizarea, apoi terapie pentru |

| | | cel puţin încă 10 - 14 zile, |

| | | pentru menţinerea unei activităţi |

| | | a F IX de 30% - 60%. |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

Mod de administrare: pe cale intravenoasă, lent. Intervalul de administrare trebuie stabilit la indicaţia medicului pediatru/hematolog.

4) Monitorizarea tratamentului

• evaluarea eficienţei hemostatice a tratamentului (Tabel 10)

• monitorizarea exactă a pierderilor de sânge intra - şi postoperatorii

• monitorizarea precisă a terapiei de substituţie prin evaluarea zilnică a activităţii plasmatice a factorului VIII/IX.

• monitorizare cu atenţie, prin teste de laborator, a ratei de recovery şi a anticorpilor inhibitori anti FVIII/FIX

Tabelul nr. 10 - Definirea evaluării eficienţei hemostatice în cazul procedurilor chirurgicale

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Tipul de | Definiţia răspunsului |

| răspuns | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Excelent | Intra- şi postoperator pierderile de sânge sunt |

| | similare (10%) cu cele ale pacientului fără hemofilie|

| | - fără doze suplimentare de FVIII sau FIX faţă de |

| | cele estimate |

| | - nevoia de transfuzii de sânge similară cu cea a |

| | pacientului fără hemofilie |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Bun | Intra- şi postoperator pierderea de sânge este uşor |

| | crescută faţă de pacientul fără hemofilie (între 10 -|

| | 25%) dar diferenţa este evaluată de chirurg/ |

| | anestezist ca fiind nesemnificativă clinic |

| | • fără doze suplimentare de FVIII sau FIX faţă de |

| | cele estimate |

| | • nevoia de transfuzii de sânge similară cu cea a |

| | pacientului fără hemofilie |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Satisfăcător | Intra- şi postoperator pierderile de sânge sunt |

| | crescute cu 25 - 50% faţă de pacientul fără hemofilie|

| | şi este nevoie de tratament adiţional: |

| | • doze suplimentare de FVIII sau FIX faţă de cele |

| | estimate |

| | • necesar de transfuzii de sânge de 2 ori mai mare |

| | faţă de pacientul fără hemofilie |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Prost/Fără | Intra- şi postoperator pierderea de sânge este |

| răspuns | substanţial semnificativ crescută (> 50%) faţă de |

| | pacientul fără hemofilie şi care nu este explicată de|

| | existenţa unei afecţiuni medicale/chirurgicale alta |

| | decât hemofilia |

| | • hipotensiune sau transfer neaşteptat la ATI |

| | datorită sângerărilor |

| | sau |

| | • creştere substanţială a necesarului de transfuzii |

| | de > 2 ori faţă de necesarul anticipat |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

5) Criterii de schimbare a tratamentului

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi sau la proteinele de şoarece sau hamster cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament

• Dezvoltarea inhibitorilor anti FVIII sau anti FIX

E. PROTOCOL DE TRATAMENT AL HEMOFILIEI CONGENITALE CU INHIBITORI

1) Definiţia afecţiunii

• Apariţia alloanticorpilor inhibitori anti-FVIII sau anti-FIX la valori >/= 0,6 UB/ml este cea mai severă complicaţie asociată tratamentului hemofiliei. Ea trebuie suspectată ori de câte ori pacientul nu mai răspunde la tratamentul cu factori de coagulare

• Incidenţa dezvoltării inhibitorilor este de 20 - 30% la pacienţii cu hemofilie A formă severă, 5 - 10% la cei cu forme moderate, uşoare şi de < 5% la pacienţii cu hemofilie B

• Inhibitorii se diferenţiază în funcţie de nivelul de răspuns

- Titru înalt (high responder) >/= 5 BU; de obicei cu răspuns anamnestic\* la FVIII

- Titru scăzut (low responder) < 5 BU; fără răspuns anamnestic la FVIII

(Există inhibitori tranzitori cu titru < 5 UB care pot dispare spontan)

------------

(\* În absenţa expunerii la FVIII/IX, titrul inhibitorilor poate scădea până la o valoare chiar nedetectabilă. La reexpunerea de FVIII/IX, titrul creşte în 4 - 7 zile = răspuns anamnestic)

2) Protocol de diagnostic în hemofilia congenitală cu inhibitori

• Testul de recovery şi determinarea inhibitorilor prin tehnica Bethesda

• ritmul lor de testare trebuie să fie la iniţierea profilaxiei:

- o dată la 5 administrări - până la 20 de expuneri (exposure day - ED)

- o dată la 10 administrări - în intervalul 20 - 50 de EDs

- cel puţin de 2 ori - în intervalul 50 - 150 EDs

- apoi, cel puţin anual

3) Protocol de tratament în hemofilia congenitală cu inhibitori

Scopul

3.1. Oprirea hemoragiilor provocate de inhibitori, prevenirea unor noi sângerări

3.2. Eliminarea inhibitorului/inhibitorilor, prevenirea formării acestuia/acestora

3.3. Oprirea sângerării (obiectiv imediat)

Alegerea atitudinii terapeutice depinde de:

• gradul de severitate al sângerării

• titrul inhibitorului

• responsivitatea anamnestică precedentă

Produse:

• Concentrat de complex protrombinic activat (APCC)

• Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)

Hemofilia de tip "A"

Pacienţii cu titru mic (< 5 UB):

• prima intenţie: FVIII/FIX 75 - 100 U/kg greutate corporală/zi

• dacă sângerarea nu se opreşte după tratamentul de prima intenţie, se administrează agenţi de tip "bypass":

• rFVIIa: 90 µg/kgc/doză în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 µg/kgc priza unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariţia colecţiei sanguine).

• concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50 - 100 U/kgc/doză la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăşi 200 U/kgc şi se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariţia colecţiei sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăşi o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

Pacienţii cu titru mare (>/= 5 UB sau < 5 UB dar cu răspuns anamnestic):

• rFVIIa: 90 µg/kgc/doză în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 µg/kgc priză unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariţia colecţiei sanguine).

• concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50 - 100 U/kgc/doză la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăşi 200 U/kgc şi se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariţia colecţiei sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăşi o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

Hemofilia de tip "B"

• rFVIIa: 90 µg/kgc/doză în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 µg/kgc priză unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariţia colecţiei sanguine)

• concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50 - 100 U/kgc/doză la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăşi 200 U/kgc şi se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariţia colecţiei sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăşi o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

În cazul existenţei nefrozei asociată concentratelor cu conţinut de FIX utilizate anterior, precum şi în cazul anafilaxiei, se va folosi rFVIIa.

ATENŢIE!!!

În cazul ineficienţei unuia dintre preparate, se recomandă înlocuirea acestuia cu celălalt!

Deci este foarte important ca ambele medicamente să fie disponibile în spital!

Pacienţii cu sângerări frecvente pot reacţiona slab la ambele preparate! De aceea, în cazul unor hemoragii severe care pun viaţa în pericol, în cazul în care nu a putut fi obţinută o hemostază eficientă în ciuda administrării ambelor preparate de tip bypass în doze maxime şi cu frecvenţă maximă, poate fi salvatoare de viaţă utilizarea unei terapii combinate, care presupune administrarea concomitentă a APCC şi a rFVIIa, prin alternarea lor din 6 în 6 ore (modul de administrare cel mai frecvent utilizat), nedepăşind dozele maxime recomandate.

Eficienţa medicaţiei de tip bypass nu poate fi prevăzută cu siguranţă, neputând fi monitorizată, în unele cazuri provocând tromboembolism (mai ales în cazul tratamentului combinat care poate fi efectuat numai în condiţii intraspitaliceşti, sub supravegherea unui specialist în tratamentul tulburărilor de coagulare, pediatru sau hematolog). În acelaşi timp, este important ca pe lângă examenul fizic - efectuat cel puţin o dată pe zi - în spitalul unde este internat pacientul să existe şi un laborator pentru investigaţiile CID sau pentru testele de tromboză.

4) Monitorizarea tratamentului

• Severitatea sângerării şi răspunsul clinic la tratament trebuie să orienteze dozele necesare

• Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie, în special pentru riscul de CID sau accidente trombotice

• Monitorizarea prin: teste de coagulare globală, CAT, TEG

• Monitorizarea clinică şi paraclinică a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular

• Monitorizare cu atenţie, prin examinare clinică şi testele adecvate de laborator, pentru a vizualiza dinamica anticorpilor inhibitori.

5) Criterii de excludere din tratament

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

• Coagulare intravasculară diseminată

• Ischemie coronariană acută, tromboză acută şi/sau embolie

**Protocolul ITI (inducerea imunotoleranţei)**

1. Se iniţiază cât mai precoce după apariţia inhibitorilor, indiferent de titrul anticorpilor!

Inducerea toleranţei imune (obiectiv pe termen lung)

Indicaţii: la copiii cu hemofilie cu inhibitori indiferent de titrul inhibitorului, cu vârstă 1 - 18 ani şi > 18 ani la care s-a iniţiat ITI înainte de împlinirea vârstei de 18 ani, din familie cooperantă cu medicul curant şi cu accesibilitatea patului venos al pacientului asigurată

După administrarea de FIX, apar adesea reacţii anafilactice severe şi/sau se dezvoltă sindromul nefrotic.

Din această cauză, tratamentul de inducere a toleranţei imune (ITI) se efectuează cu prudenţă în cazul hemofiliei de tip B.

Produse:

• Se recomandă efectuarea ITI cu produsul care a determinat apariţia anticorpilor inhibitori sau

• Produse cu FVIII care conţin şi Factor von Willebrand

Doze:

• pentru pacienţii cu titru mic de inhibitori (< 5 BU): FVIII/FIX 50 - 100 U/kgc/zi

• pentru pacienţii cu titru mare (>/= 5 BU): FVIII/FIX 100 - 150 U/kgc/doză x 2 doze pe zi, zilnic.

Durata: cel puţin 6 luni, fără a putea fi precizată exact, deoarece depinde de farmacocinetica factorului FVIII/FIX administrat şi de valoarea indicelui de recuperare. Produsul va fi administrat până la normalizarea timpului de înjumătăţire, respectiv până la dispariţia inhibitorului: în unele cazuri luni de zile, chiar până la 1 - 1,5 ani. Dezvoltarea toleranţei imune poate fi susţinută prin începerea - imediat după apariţia alloanticorpilor a - tratamentului pentru inducerea toleranţei imune. După obţinerea toleranţei imune, factorul FVIII/FIX poate fi administrat în scop profilactic de cel puţin trei ori pe săptămână pentru FVIII, respectiv de două ori pe săptămână pentru FIX, în vederea prevenirii reapariţiei inhibitorilor (conform protocolului de substituţie profilactică continuă).

În cazul inducerii toleranţei imune pentru pacienţii cu hemofilie B cu inhibitori, există un risc crescut de apariţie a unor reacţii anafilactice sau a sindromului nefrotic în timpul ITI, în special datorită deleţiilor mari din gene. De aceea, tratamentul acestor pacienţi se va face în continuare doar cu rFVIIa, evitându-se expunerea la antigenul FIX regăsit în anumite produse.

Atenţie!!!

Tratamentul de inducere a toleranţei imune (ITI) nu trebuie întrerupt nici măcar pentru o administrare.

Monitorizarea cuprinde pe lângă urmărirea clinică şi:

• dinamica inhibitorilor

• testul de recovery

• timpul de înjumătăţire al factorului VIII/IX

Evaluarea rezultatului inducerii toleranţei imune (în funcţie de parametrii farmacocinetici mai sus menţionaţi):

• Succesul total al ITI dacă:

- titrul inhibitorului scade sub 0,6 BU,

- indicele de recuperare normal al FVIII depăşeşte 66%,

- timpul de înjumătăţire normal al FVIII depăşeşte 6 ore după o perioadă de eliminare de 72 ore.

• Succesul parţial al ITI dacă:

- titrul inhibitorului scade sub 5 BU,

- indicele de recuperare a FVIII nu depăşeşte 66%,

- timpul de înjumătăţire al FVIII nu depăşeşte 6 ore,

- există răspuns clinic la administrarea FVIII,

- titrul inhibitorului nu creşte peste 5 BU după un tratament la nevoie (on demand) de 6 luni sau un tratament profilactic de 12 luni.

Rezultatele farmacocinetice sunt nefavorabile în situaţia în care criteriile succesului (total sau parţial) nu sunt îndeplinite în termen de 33 luni.

În cazul în care inducerea toleranţei imune este de succes, doza de FVIII se va reduce treptat (timp de cel puţin 6 luni) până la atingerea dozei profilactice.

Răspuns parţial sau non-răspuns al ITI dacă:

- Perioada necesară succesului tratamentului de inducere a toleranţei imune (ITI) variază mult, de la câteva luni până la cel puţin doi ani.

- În cazul în care anterior a fost utilizat un protocol cu doze mici, se poate încerca creşterea dozei.

- Preparatul recombinant poate fi înlocuit cu un produs care conţine şi factorul von Willebrand (FVIII/FVW).

- Se poate încerca administrarea de imunomodulatoare.

Profilaxia accidentelor hemoragice în hemofilia congenitală cu inhibitori

Numeroase studii europene cu privire la statusul articular au confirmat faptul că, faţă de pacienţii care suferă de hemofilie fără inhibitori, cei cu inhibitori prezintă mai frecvent episoade de sângerare ale sistemului osteo-articular şi muscular, necesitând mai des tratament intraspitalicesc, cu apariţia precoce a complicaţiilor care conduc la reducerea mobilităţii articulare şi ankiloza acestora.

1. Obiective: prevenţia accidentelor hemoragice, ameliorarea bolii cronice articulare, îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor cu hemofilie şi anticorpi inhibitori

2. Criterii de includere:

Profilaxia secundară pe termen scurt/intermitentă se adresează pacienţilor în anumite situaţii (vezi capitolul B. Tratamentul sau substituţia profilactică intermitentă/de scurtă durată). Se pot administra ambele tipuri de agenţi de bypass, atât rFVIIa (factor VII activat recombinant), cât şi APCC (concentrat de complex protrombinic activat).

- APCC: 50 - 100 U/kgc/doză de 3 ori pe săptămână

- rFVIIa: 90 - 180 µg/kgc de 3 ori pe săptămână

Durata de administrare este cea prevăzută la cap. II lit. B.

Profilaxia secundară pe termen lung se efectuează cu APCC şi se recomandă în următoarele cazuri:

- prezenţa unor inhibitori persistenţi, asociaţi cu un tratament nereuşit de inducere a toleranţei imune (ITI), sau

- pacienţii care urmează protocolul ITI până se obţine toleranţă satisfăcătoare (titru inhibitori < 0,6 UB, recovery F VIII/IX > 66%, T 1/2 FVIII/FIX >/= 6 ore) sau

- la pacienţii pediatrici la care, din motive obiective, nu se poate efectua tratamentul de inducere a toleranţei imune (ITI).

Doze APCC:

- Iniţial: 50 U/kgc/doză de 3 ori pe săptămână, timp de 8 - 12 săptămâni

- Dacă răspunsul terapeutic este satisfăcător/favorabil după 8 - 12 săptămâni (definit ca o reducere de cel puţin 50% a frecvenţei hemoragiilor cu îmbunătăţirea semnificativă a calităţii vieţii), tratamentul profilactic va fi continuat cu aceeaşi doză timp de încă 8 - 12 săptămâni, după care va fi reevaluată eficacităţii tratamentului.

- Dacă răspunsul terapeutic este parţial (definit ca reducerea numărului episoadelor de sângerare cu cel puţin 50%, fără îmbunătăţirea semnificativă a calităţii vieţii), se va creşte doza de APCC la 85 U/kgc/doză de 3 ori pe săptămână sau la fiecare a doua zi (dacă este necesar) timp de 8 - 12 săptămâni.

Dacă după această perioadă:

- răspunsul terapeutic este satisfăcător/favorabil, schema terapeutică va fi continuată neschimbat cu această doză timp de încă 8 - 12 săptămâni, după care pacientul va fi reevaluat.

- răspunsul terapeutic este parţial şi sângerările apar frecvent în zilele în care pacientului nu i s-a administrat APCC, se creşte frecvenţa administrării APCC cu păstrarea aceleiaşi doze de 85 U/kgc/zi timp de încă 8 - 12 săptămâni. Dacă după această perioadă răspunsul terapeutic este:

• satisfăcător/favorabil: tratamentul va fi continuat neschimbat în această formă

• parţial: doza profilactică de APCC poate fi crescută la maximum 100 U/kgc/zi. Dacă nici cu această doză nu se obţine un răspuns terapeutic adecvat, tratamentul profilactic cu APCC se va întrerupe şi se va căuta o altă posibilitate terapeutică.

În timpul tratamentului profilactic de lungă durată cu APCC, se recomandă efectuarea la un interval de 8 - 12 săptămâni a dozării titrului inhibitorilor.

- Profilaxia în timpul toleranţei imune

Criterii de includere: Pacienţi în protocol ITI cu sângerări frecvente sau cu risc vital

Doza APCC: 50 - 200 U/kgc/zi de 2 ori pe săptămână

Se va evalua:

- Indicele de recuperare al FVIII care trebuie monitorizat atunci când inhibitorul scade la 10 BU.

- În cazul unui indice de recuperare corespunzător al FVIII (titru inhibitori < 0,6 UB, recovery FVIII/IX > 66%, T 1/2 FVIII/FIX >/= 6 ore) terapia bypass poate fi întreruptă.

3) Monitorizarea tratamentului

• Monitorizarea clinică şi paraclinică a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular

• Monitorizare cu atenţie, prin examinare clinică şi teste adecvate de laborator (teste de coagulare globale, TEG, CAT)

• Monitorizarea dinamicii anticorpilor inhibitori.

4) Criterii de excludere din tratament

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

• Coagulare intravasculară diseminată

• Ischemie coronariană acută, tromboză acută şi/sau embolie

• Neresponsivitate (hemostază absentă sau incompletă) la unul din cei doi agenţi de by-pass pentru pacienţii cu inhibitori

• Tratamentul de substituţie în cazul intervenţiilor chirurgicale şi ortopedice în hemofilia congenitală cu inhibitori

• **Tratamentul de substituţie în cazul intervenţiilor chirurgicale şi ortopedice în hemofilia congenitală cu inhibitori**

1) Obiective: asigurarea hemostazei în cursul intervenţiilor chirurgicale şi ortopedice

2) Criterii de includere: pacienţii cu hemofilie şi anticorpi inhibitori anti-FVIII sau anti-FIX care necesită intervenţii chirurgicale sau ortopedice

3) Tratament

Produse:

• Concentrat de complex protrombinic activat (APCC)

• Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)

Doze:

• Concentrat de complex protrombinic activat (APCC)

Doza de încărcare pre-operator este de 100 UI/kg corp. Având grijă să nu se depăşească doza maximă zilnică de 200 UI/kg corp/24 de ore, se pot administra 50 U/kg corp, 75 U/kg corp sau 100 U/kg corp, la intervale de 6 ore, 8 ore sau respectiv 12 ore timp de minim 2 - 3 zile post-operator. Ulterior se poate continua cu o doză totală de 100 - 150 UI/kg corp/24 de ore. Durata tratamentului post-operator pentru intervenţiile chirurgicale majore este de minim 14 zile.

Mod de administrare: perfuzaţi încet, intravenos. Nu trebuie să se depăşească o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp şi minut.

• Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)

Imediat înainte de intervenţie trebuie administrată o doză iniţială de 90 µg/kg. Doza trebuie repetată după 2 ore şi apoi la intervale de 2 - 3 ore în primele 24 - 48 de ore, în funcţie de tipul intervenţiei efectuate şi de starea clinică a pacientului.

În intervenţiile chirurgicale majore, administrarea trebuie continuată la intervale de 2 - 4 ore timp de 6 - 7 zile. Ulterior, intervalul dintre doze poate fi crescut la 6 - 8 ore timp de încă 2 săptămâni de tratament.

Pacienţii supuşi unor intervenţii chirurgicale majore pot fi trataţi timp de minim 14 zile.

Mod de administrare: administrare intravenoasă în bolus, pe durata a 2 - 5 minute.

4) Monitorizarea tratamentului

• Severitatea sângerării şi răspunsul clinic la tratament trebuie să orienteze dozele necesare;

• Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie, în special pentru riscul de CID sau accidente trombotice;

• Monitorizarea clinică şi paraclinică a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular;

• Monitorizare cu atenţie, prin examinare clinică şi testele adecvate de laborator (coagulare globală, TEG, CAT);

• Urmărirea dinamicii anticorpilor inhibitori.

5) Criterii de excludere din tratament

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

• Coagulare intravasculară diseminată

• Ischemie coronariană acută, tromboză acută şi/sau embolie

HEMOFILIA DOBÂNDITĂ

Definiţie

Hemofilia dobândită este o afecţiune care apare la un moment dat la pacienţii fără antecedente personale (şi familiale) pentru hemoragii. În această situaţie, organismul uman dezvoltă autoanticorpi (anticorpi inhibitori) împotriva propriilor factori de coagulare endogeni (cel mai adesea factorul VIII), având ca rezultat reducerea semnificativă a activităţii factorului respectiv şi consecutiv alterarea coagulării.

Incidenţa

• 0,2 - 1,5:1.000.000 de locuitori

• 80 - 90% dintre aceste cazuri prezintă hemoragii grave

• 8 - 22% din cazuri au evoluţie fatală

• 50% din cazuri asociază coexistenţa altor afecţiuni sistemice (autoimune, oncologice, infecţii, secundar medicamentos, post-partum)

• 50% din cazuri sunt idiopatice

Tabloul clinic

Manifestările clinice sunt foarte variate, severitatea simptomatologiei neputând fi corelată cu rezultatele testelor de laborator. Gravitatea episodului hemoragic nu depinde de titrul anticorpilor inhibitori, nefiind direct proporţională cu acesta! În prezenţa unei anamneze hemofilice negative, apar sângerări masive necontrolate, după intervenţiile chirurgicale sau în mod spontan, la nivelul ţesutului conjunctiv moale, al pielii şi al mucoaselor. Spre deosebire de hemofilia congenitală forma severă, hemartrozele sunt rare. Evoluţia este gravă, cu o rată a mortalităţii între 8 - 22%.

Conform convenţiilor internaţionale:

• un titru mare de anticorpi (high-responder) se defineşte printr-o valoare peste 5 BU

• un titru mic de anticorpi (low-responderi) se defineşte printr-o valoare sub 5 BU.

TRATAMENT

Obiective:

Oprirea sângerării:

- Pacienţii cu titru mare (>/= 5 UB) şi a unor hemoragii moderate sau masive, se recomandă tratamentele asociate (by-passing):

• rFVIIa: 90 µg/kgc/doză în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 µg/kgc priza unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar.

• concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50 - 100 U/kgc/doză la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăşi 200 U/kgc şi se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar. Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăşi o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

- Pacienţii cu titru mic (< 5 UB), cu hemoragii uşoare sau dacă preparatul de tip by-pass nu este disponibil:

- concentrate de FVIII/FIX, alegând una dintre următoarele 2 variante:

• Se administrează doza de 100 - 200 U/kgc. Dacă răspunsul terapeutic este favorabil (definit clinic prin stoparea sângerării, iar paraclinic prin reducerea/corectarea valorii APTT iniţial prelungit), tratamentul se va continua zilnic, cel puţin 2 - 3 zile.

• Administrarea unei doze "de neutralizare a inhibitorului" calculată după formula: 20 U/kgc/1 UB + 40 U/kgc, care are ca scop obţinerea unei activităţi a FVIII/FIX de 20 - 50 U/ml; apoi se continuă la intervale de 6 - 8 ore în bolusuri cu doza de 20 - 50 U/kgc sau 3 - 4 U/kgc în perfuzie continuă, în funcţie de evoluţia valorii factorilor FVIII/IX.

Dacă în primele 24 ore tratamentul cu concentrate de FVIII/IX nu este eficient, se va trece la preparatul by-pass:

• rFVIIa: 90 µg/kgc/doză în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 µg/kgc priza unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar.

• concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50 - 100 U/kgc/doză la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăşi 200 U/kgc şi se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar. Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăşi o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

Pentru situaţiile grave, cu iminenţă de deces, la care tratamentul mai sus menţionat eşuează, se recomandă eliminarea anticorpilor inhibitori prin proceduri de plasmafereză şi imunoadsorbţie, urmate de administrarea de concentrate de factor de coagulare.

Eradicarea şi prevenirea sintezei autoanticorpilor inhibitori

Tratamentul constă în administrarea unor medicamente imunosupresoare (de exemplu: corticosteroizii, azatioprina, ciclofosfamida), la care se asociază tratamentul specific, acolo unde este cazul, al altor afecţiuni sistemice asociate.

Cele 2 tipuri de tratament, atât cel pentru oprirea sângerării, cât şi cel pentru eradicarea şi prevenirea sintezei autoanticorpilor inhibitori, trebuiesc iniţiate concomitent.

**II. BOALA VON WILLEBRAND**

Definiţie

Boala von Willebrand (BVW) este cea mai frecventă coagulopatie congenitală, care poate fi transmisă autosomal dominant sau recesiv, şi care este definită prin sinteza cantitativ redusă (tipul 1 şi 3 al bolii) sau calitativ anormală (tipul 2 de boală) a factorului von Willebrand. Datorită faptului că gena care comandă producerea acestui factor în organism se situează pe braţul scurt al cromozomului 12, boala se manifestă atât la bărbaţi, cât şi la femei, cu o frecvenţă mai mare a simptomatologiei la sexul feminin. Factorul von Willebrand este una dintre cele mai mari glicoproteine din organism, fiind sintetizat în celulele endoteliale şi în megakariocite. Are un rol foarte important atât în hemostaza primară prin favorizarea aderării trombocitelor la peretele vascular lezat, cât şi în hemostaza secundară, prin transportul şi stabilizarea factorului VIII în torentul circulator sanguin. De aceea, în boala von Willebrand, deşi Factorul VIII este produs în cantitate normală, deficitul/absenţa factorului von Willebrand determină distrugerea rapidă a factorului VIII în circulaţia sanguină.

Transmiterea bolii poate fi:

• Autozomal dominanta (tipul 1; subtipurile 2A, 2B şi 2M)

• Autozomal recesivă (tipul 3, subtipul 2N şi o variantă rară a subtipului 2A (IIC))

Clasificarea BVW

Clasificarea BVW (Sadler et al. 2006), conform Grupului de lucru pentru boala von Willebrand din cadrul Societăţii Internaţionale de Tromboză şi Hemofilie (ISTH), distinge trei tipuri principale ale BVW: tipurile 1 şi 3 includ defectele cantitative ale FVW, iar tipul 2 defectele calitative ale acestuia.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Tipul bolii von Caracteristică

Willebrand

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1 Lipsa parţială a FVW, defect cantitativ

(60 - 80% din

cazuri, autozomal

dominant)

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

2 Defecte calitative ale FVW

(15 - 30% din

cazuri)

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

2A Adeziune trombocitară redusă dependentă de

VWF, asociată cu absenţa selectivă a HMWM

(multimerii mari ai factorului von

Willebrand)

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

2B Afinitate crescută a FVW pentru receptorul

GPIb al trombocitelor

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

2M Adeziune trombocitară redusă dependentă de

VWF care nu este asociată cu absenţa

selectivă a HMWM (multimerii mari ai

factorului von Willebrand)

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

2N Capacitate semnificativ redusă de legare a

FVIII

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

3 Lipsa totală a FVW

(1 - 5% din

cazuri, autozomal

recesiv)

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Tipul plachetar al Trombocitopatie "de tip plachetar",

BVW receptorul GPIb al trombocitelor leagă

puternic HMWM-urile (multimerii mari ai

factorului von Willebrand).

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Tabloul clinic al BVW

Gravitatea episoadelor hemoragice variază de la forme uşoare până la forme severe cu risc vital, mai ales la pacienţii cu tipul 3 de boală. Localizările cele mai frecvente sunt la nivelul mucoaselor (epistaxis, hemoragii gastro-intestinale, gingivale după extracţii dentare). Meno-metroragiile sunt des întâlnite la femei, care pot necesita asocierea pe termen lung a tratamentului substitutiv hemostatic, cu suplimente de fier şi contraceptive orale. Mai rar, pacienţii pot prezenta hematurie sau hemartroze.

Diagnosticul BVW

Pentru diagnosticul bolii von Willebrand se efectuează o serie de teste succesive prin care se confirmă diagnosticul (PT, APTT, antigenul factorului von Willebrand, factor VIII).

TRATAMENTUL SUBSTITUTIV ÎN BOALA VON WILLEBRAND

1) Obiective:

- oprirea sângerării

- profilaxia sângerărilor în cazurile severe de hemoragie (tipul 3 de boală)

- profilaxia sângerărilor în cazul intervenţiilor chirurgicale şi al recuperării fiziokinetoterapie sau după episoadele hemoragice cu risc vital, indiferent de localizare.

2) Criterii de includere:

Pentru tratamentul "on demand":

- episoade uşoare de hemoragie care nu au răspuns la tratamentul cu DDAVP, indiferent de tipul bolii von Willebrand şi de vârstă

- episoade moderate sau severe de hemoragie, indiferent de tipul bolii von Willebrand şi de vârstă.

Pentru tratamentul profilactic:

- tratament profilactic de lungă durată cu un concentrat cu conţinut de FVIII/FVW: 20 - 30 UI/kgc de două - trei ori pe săptămână, la pacienţii cu formă severă de boală, cu vârsta sub 18 ani şi cei peste 18 ani care au beneficiat anterior de profilaxie

- tratament profilactic de scurtă durată cu un concentrat cu conţinut de FVIII/FVW înainte, intra- şi post-intervenţii sângerânde (ortopedice, chirurgicale, stomatologice)

- tratament profilactic de scurtă durată cu un concentrat cu conţinut de FVIII/FVW în perioada fiziokinetoterapiei recuperatorii

3) Produse utilizate:

- Concentrate derivate plasmatic sau recombinante care conţin FVIII şi FvW cu raport FvW/FVIII >/= 0,91 ± 0,2

4) Doze utilizate

Tratamentul bolii von Willebrand cu concentrate FVIII/FVW în cantitate crescută

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Tratament | Doza | Frecvenţa | Obiectiv |

| | (UI/kgc) | administrărilor | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Sângerări | 20 - 30 | doza unică pe zi | FVIII: C > 30% până la |

| spontane | | | vindecare |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Extracţii | 20 - 30 | doză unică pe zi | FVIII: C > 30% cel |

| dentare | | | puţin 1 - 3 zile |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Intervenţii | 30 - 50 | doză unică pe zi | FVIII: C > 30% până la |

| chirurgicale | | | vindecarea completă a |

| uşoare | | | plăgii |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Intervenţii | 40 - 60 | doză unică pe zi | FVIII: C > 50% până la |

| chirurgicale | | | vindecarea completă a |

| majore | | | plăgii |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

Abordarea terapeutică în cazul femeilor cu boala von Willebrand în timpul sarcinii, naşterii şi perioadei post-partum:

Nivelul FVIII/FVW variază diferit în timpul sarcinii şi în perioada post-partum, depinzând inclusiv de tipul bolii von Willebrand, după cum urmează:

• Având în vedere faptul că în timpul sarcinii are loc o creştere a nivelului de FVIII/FVW, sângerările în această perioadă sunt extreme de rare pentru tipul 1 şi 2 al bolii. Totuşi, valorile trebuie monitorizate periodic, mai ales în ultimele 10 zile înainte de naştere. Dacă nivelul de FVIII > 50% riscul de sângerare post-partum este minim, iar dacă este < 20% există o probabilitate mare de sângerare.

• Pentru pacientele cu forma severă de boala von Willebrand (tipul 3) nu există modificări semnificative ale nivelului de FVIII/FVW în timpul sarcinii.

• Pentru subtipul 2B al bolii, trombocitopenia se poate agrava în timpul sarcinii.

• În primele 3 - 10 zile ale perioadei postpartum nivelul de FVW scade foarte rapid, cu risc major de sângerare, de aceea lăuzele cu boala von Willebrand necesită monitorizare intraspitalicească timp de 7 - 10 zile post-partum. Ca urmare, este foarte importantă menţinerea unor nivele plasmatice de FVIII/FvW de > 50% atât antepartum, cât şi post-partum cel puţin 7 - 10 zile.

5) Monitorizarea tratamentului

• monitorizarea lunară, clinic şi paraclinic, a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular la pacienţii cu forme severe

• monitorizarea periodică, clinic şi paraclinic, a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular la ceilalţi pacienţi, în funcţie de fenotipul bolii

• monitorizarea dezvoltării anticorpilor inhibitori.

6) Criterii de schimbare a tratamentului

• reacţii de hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

• apariţia inhibitorilor anti-FVIII/FVW

OBSERVAŢII FINALE

1. Cine prescrie medicaţia

- Medicii prescriptori sunt: medicii cu specialitatea, hematologie pediatrie sau medicină internă, cu atestare din partea unui serviciu de hematologie, pentru cazurile în care nu există medic pediatru sau hematolog.

2. Unde se face prescripţia

- Prescrierea medicamentelor de substituţie specifice acestor afecţiuni se face în unităţile sanitare nominalizate pentru derularea PN de hemofilie, cu îndeplinirea criteriilor minimale şi anume, în condiţii de:

- spitalizare continuă

- spitalizare de zi sau ambulator de specialitate.

3. Pe ce durată de timp se poate face prescripţia

În cazul pacienţilor care nu beneficiază de profilaxie continuă/intermitentă, care pot prezenta eventuale episoade hemoragice uşoare sau moderate, se poate elibera medicaţia substitutivă corespunzătoare pentru 2 - 3 zile la domiciliu, cu obligativitatea revenirii la medicul curant pentru reevaluare, cu posibilitatea prelungirii tratamentului la nevoie.

Tratamentul profilactic (de lungă sau scurtă durată) se poate elibera la domiciliu pentru o perioadă de maxim 3 luni, numai în cazurile în care există o colaborare între medicul de familie al pacientului şi medicul specialist curant (pediatru/hematolog/medic de medicină internă atestat). În această situaţie, medicul curant are obligativitatea monitorizării clinice la domiciliu a pacientului lunar sau ori de câte ori este nevoie şi comunicarea către medicul specialist a situaţiei pacientului lunar sau ori de câte ori este nevoie. Condiţia este dovedirea tratamentului (prin returnarea flacoanelor folosite, respectiv prin aplicarea în Caietul de Monitorizare al Bolnavului hemofilic al etichetei de identificare a preparatului utilizat, sau altele).

4. Unde se face administrarea tratamentului

Tratamentul poate fi administrat în orice unitate sanitară sau la domiciliu de către tutorele legal sau personalul medical instruiţi în cazul copiilor mici, sau chiar de către pacient în cazul copiilor mari, adolescenţilor/adulţilor instruiţi.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 5, cod (C005I): SARTANI ÎN INSUFICIENŢA CARDIACĂ**

**Definiţia afecţiunii:**

Diagnosticul de Insuficienţă Cardiacă Cronică (ICC) se bazează pe evaluarea clinică, ce pleacă de la antecedentele pacientului, examenul fizic şi investigaţiile paraclinice adecvate. Conform Ghidului European de Diagnostic şi Tratament al Insuficienţei Cardiace Cronice (2005), componentele esenţiale ale ICC sunt reprezentate de un sindrom în care pacienţii trebuie să prezinte: simptome de IC, în special dispnee şi astenie, în repaus sau în timpul activităţii fizice şi edeme gambiere, precum şi semne obiective de disfuncţie cardiacă în repaus (preferabil ecocardiografice); dacă există dubii, diagnosticul este sprijinit de apariţia unui răspuns la tratamentul adecvat.

Insuficienţa cardiacă poate fi descrisă prin referire la ventriculul interesat (stânga sau dreapta) sau la faza afectată a ciclului cardiac (sistolică sau diastolică).

Clasificarea în IC stânga sau dreapta ţine cont de ventriculul afectat iniţial. În IC stânga, produsă de obicei de hipertensiune arterială sau de un infarct miocardic în ventriculul stâng (VS), simptomatologia legată de congestia pulmonară poate predomină la început. În IC stânga, simptomatologia legată de staza în circulaţia sistemică (edeme periferice, hepatomegalie, ascita, efuziuni pleurale) predomină în faza iniţială. Deoarece sistemul circulator este unul închis, IC ce afectează un ventricul îl va interesa şi pe celălalt în final. De fapt, cea mai frecventă cauză de IC dreapta este IC stânga.

Cea mai frecvent utilizată este clasificarea în IC sistolică şi diastolică. În IC sistolică, este afectată ejecţia sângelui. În timpul sistolei, ventriculii nu se contractă cu o forţă suficientă pentru a învinge presiunea arterială (presarcină mare). Ca urmare, volumul de sânge pompat este prea mic, iar fracţia de ejecţie este redusă. Deseori, IC sistolică duce la cardiomiopatie dilatativă. În IC diastolică, nu se realizează o umplere normală a ventriculilor în diastolă, fie din cauza relaxării prea lente, ca în cardiomiopatia restrictivă, fie din cauza îngroşării anormale a pereţilor ventriculari, ca în hipertrofia ventriculară. În cele mai multe cazuri, IC sistolică şi diastolică coexistă la acelaşi pacient.

**Stadializarea afecţiunii:**

New York Heart Association (NYHA) a realizat un sistem de clasificare funcţională, pe baza simptomatologiei şi a nivelului activităţii fizice, în relaţie cu calitatea vieţii pacientului:

• Clasa I: pacienţii au boala cardiacă, dar nu prezintă niciun disconfort în timpul activităţilor fizice obişnuite;

• Clasa a II-a: pacienţii prezintă o uşoară limitare a activităţilor fizice;

• Clasa a III-a: pacienţii prezintă o limitare marcată a activităţilor fizice, din cauza bolii;

• Clasa a IV-a: pacienţii nu pot efectua nicio activitate fizică fără un anume grad de disconfort.

Aceştia prezintă simptomatologie de disfuncţie cardiacă, inclusiv în repaus.

**I. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):**

Ghidul European de Diagnostic şi Tratament al Insuficienţei Cardiace Cronice (2005) recomandă administrarea Blocanţilor Receptorilor Angiotensinei II (BRA) la următoarele categorii de pacienţi:

• disfuncţie asimptomatică a VS: BRA indicaţi în caz de intoleranţă la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA);

• ICC simptomatică (NYHA II): BRA indicaţi cu sau fără IECA;

• ICC agravată (NYHA III - IV): BRA indicaţi cu sau fără IECA;

• ICC în stadiu terminal (NYHA IV): BRA indicaţi cu sau fără IECA.

În România, informaţiile de prescriere ale BRA autorizaţi pentru tratamentul pacienţilor cu ICC prevăd administrarea la următoarele categorii:

Candesartan cilexetil: Pacienţi cu IC şi insuficienţă funcţională sistolică a VS (fracţie de ejecţie a VS </= 40%), ca tratament adjuvant la tratamentul cu IECA sau atunci când tratamentul cu IECA nu este tolerat.

Valsartan: Tratament simptomatic la pacienţi cu IC, când nu pot fi utilizaţi IECA, sau ca tratament adjuvant al IECA, când nu pot fi utilizate beta-blocante.

**II. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):**

Candesartan cilexetil: Doza iniţială recomandată de candesartan cilexetil este de 4 mg, o dată pe zi.

Creşterea treptată a acestei doze până la atingerea dozei ţintă de 32 mg, o dată pe zi, sau a celei mai mari doze tolerate se efectuează prin dublarea dozei la intervale de cel puţin 2 săptămâni.

Nu este necesară ajustarea dozei iniţiale la pacienţii vârstnici sau la pacienţii cu hipovolemie, insuficienţă renală sau insuficienţă hepatică uşoară până la moderată.

Tratament asociat

Se poate administra candesartan cilexetil în asociere cu alte tratamente ale insuficienţei cardiace, inclusiv cu IECA, beta-blocante, diuretice sau glicozide digitalice sau cu asocieri ale acestor medicamente.

Valsartan: Doza iniţială recomandată de valsartan este de 40 mg, administrată de 2 ori pe zi. Creşteri ale dozei la 80 mg şi 160 mg de 2 ori pe zi trebuie făcute la intervale de cel puţin 2 săptămâni, până la administrarea celei mai mari doze tolerate de către pacient. Trebuie avută în vedere reducerea dozelor diureticelor administrate în asociere. Doza zilnică maximă administrată în cadrul studiilor clinice este de 320 mg, administrată fracţionat.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici sau la pacienţii cu insuficienţă renală (clearance al creatininei > 10 ml/min).

La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată, fără colestază, doza de valsartan nu trebuie să depăşească 80 mg.

Tratament asociat

Valsartan poate fi administrat în asociere cu alte medicamente pentru insuficienţă cardiacă. Cu toate acestea, administrarea concomitentă cu un IECA şi un beta-blocant nu este recomandată.

**III. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)**

Ghidul European de Diagnostic şi Tratament al Insuficienţei Cardiace Cronice (2005) recomandă următoarele măsuri pentru monitorizarea pacienţilor cu ICC:

• folosirea unei echipe pluri-disciplinare;

• urmărire atentă, prima evaluare la 10 zile după externare;

• stabilirea planului de tratament la externare;

• creşterea accesului la îngrijirile de sănătate;

• optimizarea tratamentului cu ajutorul ghidurilor;

• evaluare precoce a semnelor şi simptomelor (de ex. prin monitorizare la distanţă);

• regim diuretic flexibil;

• educaţie şi consiliere intensive;

• urmărire în spital sau în ambulator;

• atenţie la strategiile comportamentale;

• creşterea complianţei.

**IV. Criterii de excludere din tratament:**

Candesartan cilexetil:

• hipersensibilitate la candesartan cilexetil sau la oricare dintre excipienţii Atacand;

• sarcină şi alăptare;

• insuficienţă hepatică severă şi/sau colestază;

• copii şi adolescenţi cu vârsta mai mică de 18 ani.

Valsartan:

• hipersensibilitate la valsartan sau la oricare dintre excipienţii Diovan;

• insuficienţă hepatică severă, ciroza biliară şi colestază;

• insuficienţă renală severă (clearance creatinina < 10 ml/min) şi pacienţi care efectuează dializă;

• sarcină şi alăptare;

• eficacitatea şi siguranţa nu au fost stabilite la copii şi adolescenţi (< 18 ani).

**V. Reluare tratament (condiţii)** - neaplicabil.

**VI. Prescriptori:** Iniţierea tratamentului se efectuează de către medicii în specialitatea cardiologie, medicina internă, tratamentul putând fi continuat şi de medicii de familie în baza scrisorii medicale.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 6, cod (CI01I-HTP): HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PULMONARĂ: SILDENAFILUM, BOSENTANUM, AMBRISENTANUM, MACITENTANUM, RIOCIGUAT**

Hipertensiunea pulmonară la copil este o problemă importantă de sănătate publică în prezent, în România, iar subgrupul hipertensiunii pulmonare secundare bolilor cardiace congenitale este potenţial curabil în majoritatea cazurilor. Datorită diagnosticării tardive a bolilor cardiace congenitale (care adesea se însoţesc în evoluţie de hipertensiune pulmonară), incidenţa hipertensiunii pulmonare în populaţia pediatrică este extrem de mare, însă există încă, până la un anume moment în decursul evoluţiei, posibilitatea operării malformaţiei cardiace şi, în consecinţă, de dispariţie/ameliorare a hipertensiunii pulmonare. Având în vedere durata evoluţiei acestei hipertensiuni pulmonare, este necesară terapia ei medicamentoasă, înainte şi o perioadă după operaţie, pentru a face posibile aceste corecţii chirurgicale tardive.

Etiologia sa este multiplă:

A. secundară (malformaţii cardiace congenitale sau dobândite, colagenoze etc.);

B. idiopatică (hipertensiunea pulmonară idiopatică)

A. Din categoria pacienţilor cu malformaţii cardiace congenitale şi care dezvoltă hipertensiune pulmonară secundară deosebim trei categorii aparte:

1. Malformaţiile cardiace congenitale simple cu şunt stânga-dreapta care evoluează spre hipertensiune pulmonară (defect septal atrial, defect septal ventricular, canal arterial persistent etc.)

Deoarece nu există o reţea de cardiologie pediatrică, numeroşi copii rămân nediagnosticaţi şi nu sunt operaţi la timp, dezvoltând hipertensiune pulmonară.

Hipertensiunea pulmonară fixă, ireversibilă, face imposibilă corecţia chirurgicală a acestor copii.

Pentru a aprecia posibilitatea efectuării corecţiei chirurgicale la un copil cu malformaţie cardiacă congenitală şi hipertensiune pulmonară, aceşti copii trebuie testaţi invaziv, prin cateterism cardiac, pentru a aprecia rezistenţele lor pulmonare (test care se realizează în laboratoarele de angiografie specializate din ţară), utilizând vasodilatatoare de tipul oxidului nitric sau ilomedin. Ulterior, dacă testele arată că sunt încă operabili (rezistenţe vasculare pulmonare RVP, valori moderat crescute), necesită tratament vasodilatator pulmonar, în vederea scăderii rezistenţelor pulmonare, pentru a asigura postoperator o evoluţie bună. În perioada postoperatorie, unii dintre ei necesită continuarea terapiei vasodilatatoare pulmonare, în condiţiile în care rezistenţele pulmonare se menţin crescute pe o perioadă de timp. Medicamentele care există pe piaţa farmaceutică românească şi au proprietăţi vasodilatatoare pulmonare sunt: Sildenafilum şi Bosentanum. Terapia pregătitoare preoperatorie se administrează pe o perioadă de 2 - 3 luni, în timp ce în postoperator se menţine tratamentul maximum 6 luni - total 8 - 9 luni de terapie vasodilatatoare pre- şi postoperatorie, pentru a putea beneficia de tratament chirurgical în bune condiţii şi a fi complet vindecaţi la finele acestui tratament.

2. Malformaţii cardiace congenitale la care s-a instalat deja hipertensiunea pulmonară fixă, ireversibilă. Pacienţii la care s-a instalat deja hipertensiunea pulmonară ireversibilă, cu rezistenţe vasculare pulmonare prohibitive, nereactive la testul vasodilatator, pacienţi cianotici, cu şunt dreapta-stânga, cunoscuţi ca având sindromul Eisenmenger, sunt pacienţi care au două opţiuni terapeutice: transplantul cord-plămân (intervenţie care nu se practică în România încă, este extrem de costisitoare şi leagă practic pacientul de spital asigurând o supravieţuire în medie de 10 ani, conform datelor din literatură) şi terapia vasodilatatoare care ameliorează condiţiile de viaţă şi asigură o supravieţuire de aproximativ 20 - 30 de ani fără intervenţii invazive.

3. O a treia categorie de pacienţi o constituie copiii cu malformaţii cardiace congenitale complexe: transpoziţia de mari vase, trunchiul arterial comun şi cei cu fiziologie a malformaţiilor cardiace tip ventricul unic, anastomoze cavo-pulmonare. Această categorie abia începe să devină o problemă, în condiţiile în care în România asemenea operaţii de corecţie a acestor leziuni se fac de cel mult 5 - 6 ani. În următorii ani ne vom confrunta cu problemele ridicate de aceşti pacienţi, atât în patologia pediatrică, dar mai ales în cea a adultului (pentru că aceşti copii operaţi pentru malformaţii cardiace congenitale complexe vor deveni adolescenţi sau adulţi cu necesităţi particulare de îngrijire, dar mai ales de urmărire).

4. Pacienţii cu hipertensiune pulmonară idiopatică sunt mult mai rari în perioada copilăriei decât la vârsta adultă. Evoluţia şi prognosticul lor este mult mai sever decât al pacienţilor cu sindrom Eisenmenger; necesită terapie continuă, iar speranţa de viaţă este sub 2 ani.

**I. SILDENAFILUM ŞI BOSENTANUM**

**A. PENTRU COPII:**

CRITERII DE INCLUDERE ŞI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

- Grupa de vârstă 0 - 18 ani;

- malformaţii cardiace congenitale cu şunt stânga-dreapta care evoluează spre hipertensiune pulmonară cu rezistenţe pulmonare vasculare crescute, reactive la testul vasodilatator;

- sindrom Eisenmenger;

- malformaţiile cardiace congenitale complexe de tip ventricul unic şi anastomozele cavo-pulmonare, cu creşterea presiunii în circulaţia pulmonară;

- hipertensiunea pulmonară idiopatică;

- necesitatea dispensarizării acestor pacienţi.

TRATAMENTUL CU SILDENAFILUM:

- Iniţierea tratamentului: urmărirea funcţiei renale, a celei hepatice, testul de mers de 6 minute (la pacienţii care se pretează la efectuarea acestui test având în vedere grupa de vârstă, afecţiunea cardiacă), examen fund de ochi pentru depistarea retinitei pigmentare (administrat cu precauţie).

- Pacienţii sunt reevaluaţi lunar din punct de vedere clinic, biologic, ecocardiografic şi terapeutic în vederea creşterii progresive a dozei de Sildenafilum şi pentru depistarea eventualelor efecte adverse.

- După 2 - 3 luni de tratament se repetă explorarea hemodinamică invazivă în vederea determinării rezistenţelor vasculare pulmonare şi stabilirii indicaţiei de corecţie chirurgicală.

- La pacienţii cu indicaţie de corecţie chirurgicală se va continua în perioada postoperatorie tratamentul cu Sildenafilum timp de 6 luni, după care pacientul se reexplorează hemodinamic. În cazul în care rezistenţele vasculare pulmonare sunt normale, se va sista tratamentul. Persistenţa RVP crescute impune continuarea tratamentului vasodilatator pulmonar pe toată durata vieţii.

TRATAMENT CU BOSENTANUM:

- Iniţierea tratamentului cu Bosentanum: doza terapeutică în funcţie de greutatea corporală, se va administra în două prize;

- Evaluarea periodică clinică, biologică, ecocardiografică: se urmăresc probele hepatice (hepatotoxicitatea - efectul advers cel mai frecvent raportat), hemoglobina, hematocrit.

DURATA TRATAMENTULUI ŞI DOZELE TERAPEUTICE:

Tratamentul cu Sildenafilum:

- Durata tratamentului preoperator în vederea pregătirii patului vascular pulmonar: 2 - 3 luni, urmat de explorare hemodinamică invazivă. Doza iniţială este de 0,25 mg/kg/doză în 4 prize, cu creşterea progresivă a dozei la 0,5 mg/kc/doză şi ulterior la 1 mg/kg/doză în 4 prize.

- La pacienţii cu indicaţie de corecţie chirurgicală se va continua tratamentul cu Sildenafilum în medie 6 luni postoperator, cu repetarea explorării hemodinamice invazive, doza de administrare fiind de 1 mg/kg/doză în 4 prize. Dacă la 6 luni postoperator RVP determinate invaziv sunt normale se va sista tratamentul. Dacă leziunile vasculare pulmonare progresează în pofida tratamentului chirurgical şi vasodilatator pulmonar (după cele 6 luni de tratament postoperator), pacientul necesită tratament vasodilatator pulmonar (Bosentanum) pe toată durata vieţii.

Tratamentul cu Bosentanum:

- La pacienţii cu malformaţii cardiace congenitale şi hipertensiune pulmonară secundară, durata tratamentului este în funcţie de reactivitatea patului vascular pulmonar, în medie între 9 - 12 luni.

- La pacienţii cu malformaţii cardiace congenitale şi hipertensiune pulmonară secundară, la care, după tratamentul vasodilatator pulmonar în vederea pregătirii patului vascular pulmonar, rezistenţele vasculare pulmonare sunt crescute, contraindicând corecţia chirurgicală - tratament pe toată durata vieţii.

- La pacienţii la care postoperator rezistenţele vasculare pulmonare se menţin crescute, se va continua tratamentul pe toată durata vieţii - terapie vasodilatatoare pulmonară unică sau asociată.

- La pacienţii cu sindrom Eisenmenger şi hipertensiune pulmonară idiopatică tratamentul se va administra pe toată durata vieţii.

- Având în vedere grupa de vârstă pediatrică, administrarea Bosentanumului se face raportat la greutatea corporală. La pacienţii cu greutate sub 20 kg doza este de 31,25 mg în 2 prize; între 20 - 40 kg doza este de 62,5 mg în 2 prize; la copiii cu greutate peste 40 kg doza este de 125 mg în 2 prize.

- La pacienţii cu rezistenţe vasculare pulmonare prohibitive se va continua tratamentul vasodilatator pulmonar pe toată durata vieţii.

CONTRAINDICAŢII ALE TRATAMENTULUI VASODILATATOR PULMONAR:

- hipersensibilitate la unul dintre componentele produsului;

- sarcină;

- administrarea concomitentă cu ciclosporină (Bosentanum);

- insuficienţă hepatică (Bosentanum);

- boala pulmonară veno-ocluzivă

ADMINISTRARE CU PRECAUŢIE A TRATAMENTULUI VASODILATATOR PULMONAR:

- hipertensiune arterială sistemică;

- retinită pigmentară (Sildenafilum);

- ischemie miocardică, aritmii;

- malformaţii ale penisului sau patologii care predispun la priapism (leucemie, mielom multiplu, siclemie) (Sildenafilum);

- administrare concomitentă de nitraţi, vasodilatatoare sistemice

MEDICI PRESCRIPTORI:

Prescrierea medicaţiei, precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii din unităţile sanitare care derulează Programul naţional de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

**B. PENTRU ADULŢI:**

CRITERII DE INCLUDERE

Vor fi eligibile pentru program următoarele categorii de bolnavi cu HTAP:

- idiopatică/familială;

- asociată cu colagenoze;

- asociată cu defecte cardiace cu şunt stânga-dreapta de tipul defect septal ventricular (DSV), defect septal atrial (DSA), canal arterial persistent (PCA).

Condiţii suplimentare obligatorii faţă de bolnavii din lista de mai sus:

- vârsta între 18 şi 70 de ani;

- pacienţi cu HTAP aflaţi în clasa funcţională II - IV NYHA;

- pacienţii la care cateterismul cardiac drept evidenţiază o PAPm > 35 mmHg şi PAPs > 45 mmHg, presiune capilară pulmonară < 15 mmHg;

- pacienţii a căror distanţă la testul de mers de 6 minute efectuat iniţial este > 100 metri şi < 450 metri;

- pacienţii trebuie să fie incluşi în Registrul naţional de hipertensiune arterială pulmonară.

CRITERII DE EXCLUDERE:

- pacienţii cu HTAP secundară unor entităţi nespecificate în criteriile de includere şi în indicaţiile ghidului de tratament;

- pacienţii cu boli cardiace congenitale altele decât cele precizate la criteriile de includere;

- pacienţii cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoţesc de hipertensiune venoasă pulmonară;

- pacienţi care prezintă patologii asociate severe, cu speranţa de supravieţuire mică (neoplasme, insuficienţă renală cronică severă, insuficienţă hepatică severă);

- pacienţii care prezintă contraindicaţii legate de medicamentele vasodilatatoare utilizate;

- pacienţii cu alergie sau intoleranţă cunoscută la medicamentele vasodilatatoare utilizate.

DURATA TRATAMENTULUI

Tratamentul se administrează pe termen nelimitat, pe toată durata vieţii pacientului sau până la îndeplinirea condiţiilor de întrerupere a tratamentului.

MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM

Pacient, 20 mg x 3/zi

CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM:

Iniţierea tratamentului cu Sildenafilum

- Tratamentul cu Sildenafilum se iniţiază în doze terapeutice (pacient adult, 20 mg x 3/zi), fără creştere progresivă a dozelor. Tratamentul cu Sildenafilum nu necesită monitorizare biologică.

Creşterea dozelor de Sildenafilum cu 33% (pacient adult, 20 mg x 4/zi) în cazul absenţei ameliorării sau agravării clinice

Terapie asociată cu Bosentanum, în cazul absenţei ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Sildenafilum

Oprirea tratamentului cu Sildenafilum:

• decesul pacientului;

• decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Sildenafilum, contrar indicaţiei medicale;

• decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Sildenafilum în cazul intoleranţei la tratament

MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU BOSENTANUM

pacient adult, 125 mg x 2/zi

CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU BOSENTANUM

Iniţierea tratamentului cu Bosentanum

- Tratamentul cu Bosentanum se iniţiază în doze de 50% (la adult 62,5 mg de 2 ori pe zi la interval de 12 ore) faţă de doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată, pentru o perioadă de o lună, cu monitorizarea valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT). În cazul toleranţei hepatice bune se creşte doza de Bosentanum la doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată (adult 125 mg de 2 ori pe zi, la interval de 12 ore). Determinarea transaminazelor hepatice se va face la fiecare 2 săptămâni pentru primele 6 săptămâni şi ulterior o dată pe lună pe toată durata tratamentului cu Bosentanum.

Bosentanum şi funcţia hepatică

• Reducerea dozelor administrate de Bosentanum cu 50% - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 3 şi 5 ori faţă de valoarea maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT şi ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reveni la doza iniţială de administrare a Bosentanum.

• Întreruperea temporară a administrării Bosentanum - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 5 şi 8 ori faţă de maxima normală a testului; se monitorizează apoi ALAT şi ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reintroduce progresiv tratamentul cu Bosentanum.

• Întreruperea definitivă a administrării Bosentanum - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) la peste 8 ori faţă de maxima normală a testului.

Terapie asociată cu Sildenafilum, în cazul absenţei ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Bosentanum.

Oprirea tratamentului cu Bosentanum:

• decesul pacientului;

• decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Bosentanum, contrar indicaţiei medicale;

• decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bosentanum în cazul intoleranţei la tratament;

• nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Bosentanum datorită unui posibil efect de rebound. Se recomandă reducerea treptată a dozelor într-un interval de 3 - 7 zile.

MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM ŞI BOSENTANUM ÎN ASOCIERE

Pacient adult: Sildenafilum 20 mg x 3/zi şi Bosentanum 125 mg x 2/zi

CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM ŞI BOSENTANUM

Iniţierea tratamentului cu Bosentanum

- Tratamentul cu Bosentanum se iniţiază în doze de 50% (la adult 62,5 mg de două ori pe zi la interval de 12 ore) faţă de doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată, pentru o perioadă de o lună, cu monitorizarea valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT). În cazul toleranţei hepatice bune se creşte doza de Bosentanum la doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată (adult 125 mg de două ori pe zi, la interval de 12 ore). Determinarea transaminazelor hepatice se va face la fiecare două săptămâni pentru primele 6 săptămâni şi ulterior o dată pe lună pe toată durata tratamentului cu Bosentanum.

Bosentanum şi funcţia hepatică

• Reducerea dozelor administrate de Bosentanum cu 50% - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 3 şi 5 ori faţă de valoarea maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT şi ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reveni la doza iniţială de administrare a Bosentanum.

• Întreruperea temporară a administrării Bosentanum - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 5 şi 8 ori faţă de maxima normală a testului; se monitorizează apoi ALAT şi ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reintroduce progresiv tratamentul cu Bosentanum.

• Întreruperea definitivă a administrării Bosentanum - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) la peste 8 ori faţă de maxima normală a testului.

Oprirea tratamentului Bosentanum

• decesul pacientului;

• decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Bosentanum, contrar indicaţiei medicale;

• decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bosentanum în cazul intoleranţei la tratament sau rezoluţia criteriilor de indicaţie a tratamentului;

• Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Bosentanum datorită unui posibil efect de rebound. Se recomandă reducerea treptată a dozelor într-un interval de 3 - 7 zile.

Iniţierea tratamentului cu Sildenafilum

- Tratamentul cu Sildenafilum se iniţiază în doze terapeutice (pacient adult, 20 mg x 3/zi), fără creştere progresivă a dozelor. Tratamentul cu Sildenafilum nu necesită monitorizare biologică. Creşterea dozelor de Sildenafilum cu 33% (pacient adult, 20 mg x 4/zi) în cazul absenţei ameliorării sau agravării clinice

Terapie asociată cu Bosentanum, în cazul absenţei ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Sildenafilum

Oprirea tratamentului cu Sildenafilum:

• decesul pacientului;

• decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Sildenafilum, contrar indicaţiei medicale;

• decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Sildenafilum în cazul intoleranţei la tratament.

**MEDICI PRESCRIPTORI**

Prescrierea medicaţiei, precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii din unităţile sanitare care derulează Programul naţional de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

**II. AMBRISENTANUM**

**Indicaţii terapeutice:**

**1. tratamentul pacienţilor adulţi cu hipertensiune arterială pulmonară (HTAP), clasele funcţionale II şi III - conform clasificării OMS, pentru a ameliora capacitatea de efort**

**2. HTAP idiopatică**

**3. HTAP asociată bolilor de ţesut conjunctiv**

**Criterii de includere: pacienţi cu HTAP idiopatică, HTAP clasa funcţională II şi III (clasificarea OMS), HTAP asociată bolilor de ţesut conjunctiv.**

**Criterii de excludere:** hipersensibilitate la substanţa activă, la soia sau oricare dintre excipienţi, sarcină, femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficace, femei care alăptează, insuficienţă hepatică severă (cu sau fără ciroză), valorile iniţiale ale transaminazelor hepatice [aspartataminotransferaza (AST) şi/sau alaninaminotransferaza (ALT)] > 3 x LSN, fibroză pulmonară idiopatică (FPI), cu sau fără hipertensiune pulmonară secundară.

**Doze:**

HTAP idiopatică - 5 mg o dată pe zi.

HTAP, clasele funcţionale II şi III - conform clasificării OMS - 5 mg o dată pe zi. La pacienţii cu simptome de clasă funcţională III a fost observată o eficacitate suplimentară în cazul administrării de ambrisentan 10 mg, observându-se totuşi o creştere a edemelor periferice.

HTAP asociată bolilor de ţesut conjunctiv - 5 mg o dată pe zi. Pentru o eficacitate optimă, pacienţii cu HTAP asociată bolilor de ţesut conjunctiv pot necesita ambrisentan 10 mg. Înainte să poată fi luată în considerare o creştere a dozei la 10 mg ambrisentan la aceşti pacienţi,

Tratamentul trebuie evaluat la 3 - 4 luni după iniţiere. Dacă pacientul atinge obiectivele terapeutice stabilite, tratamentul se continuă concomitent cu urmărirea atât a eficacităţii, cât şi pentru surprinderea apariţiei exacerbărilor

**Prescriptori:** Prescrierea medicaţiei, precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii din unităţile sanitare care derulează Programul naţional de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

**III. MACITENTANUM**

**Indicaţii terapeutice**

În monoterapie sau în asociere pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu hipertensiune arterială pulmonară aflaţi în clasa funcţională II sau III OMS

**Diagnostic**

Pacienţii diagnosticaţi cu hipertensiune arterială pulmonară conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Cardiologie în 2015 ceea ce presupune efectuarea unor investigaţii paraclinice obligatorii, necesare indicaţiei terapeutice, reprezentate de:

1. radiografie toracică standard;

2. EKG;

3. ecografie cardiacă transtoracică;

4. cateterism cardiac drept (recomandabil cu test vasodilatator - de preferat cu NO inhalator) cu măsurarea valorilor presionale (pulmonare - în special PAPm, capilară), debit şi rezistenţe vasculare pulmonare;

5. explorare funcţională respiratorie (recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DLCO);

6. tomografie computerizată torace cu substanţă de contrast cu cupe fine pentru selecţia pacienţilor cu HTP cronică postembolică şi a posibilei indicaţii de trombendarterectomie;

7. test de mers 6 minute;

8. SaO2 în repaus şi la efort;

9. Acolo unde există posibilitatea, se recomandă efectuarea de testare cardiopulmonară de efort şi testare BNP/NTproBNP.

Investigaţii necesare stabilirii etiologiei hipertensiunii pulmonare, cuprinzând probe imunologice, de evaluare a coagulabilităţii, serologii virale etc.

**Criterii de includere:**

- HTAP idiopatică/familială

- HTAP asociată cu colagenoze (sclerodermie, lupus eritematos diseminat, poliartrită reumatoidă, boală mixtă de ţesut conjunctiv, sindrom Sjogren)

- HTAP asociată cu defecte cardiace cu şunt stânga-dreapta de tipul defect septal ventricular, defect septal atrial, canal arterial persistent, cât şi formă severă de evoluţie a acestora către sindrom Eisenmenger.

**Criterii de excludere:**

- Pacienţii cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoţesc de hipertensiune venoasă pulmonară (Grup II Nice 2013)

- Pacienţii cu boli pulmonare cronice severe, însoţite de insuficienţă respiratorie cronică (Grup III Nice 2013)

- Contraindicaţii la Macitentanum

- Alergie sau intoleranţă la Macitentanum

**Tratament:**

**Doze:** Tratamentul cu Macitentanum se iniţiază în doze de 10 mg p.o. o dată pe zi.

**Durata:** Tratamentul se administrează pe termen nelimitat, pe toată durata vieţii pacientului sau până la îndeplinirea condiţiilor de oprire a tratamentului.

**Monitorizarea tratamentului:**

Este de dorit dozarea lunară a transaminazelor (TGO, TGP). În cazul absenţei ameliorării sau a agravării clinice sub monoterapie cu Macitentanum, se poate face asociere cu Sildenafilum.

**Oprirea tratamentului cu Macitentanum**

- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Macitentanum, contrar indicaţiei medicale;

- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Macitentanum în cazul intoleranţei la tratament sau complianţei foarte scăzute

Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Macitentanum datorită unui posibil efect de rebound.

**Contraindicaţii**

- hipersensibilitate la Macitentanum;

- sarcină - datorită efectelor teratogene, astfel la femeile aflate la vârsta fertilă se recomandă folosirea unei metode de contracepţie cu index Pearl < 1;

- alăptare;

- pacienţi cu insuficienţă hepatică severă (cu sau fără ciroză);

- valori iniţiale ale aminotransferazelor hepatice AST şi/sau ALT > 3 x limita superioară a valorilor normale

**Prescriptori**

Prescrierea medicaţiei, precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii din unităţile sanitare care derulează Programul naţional de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

**IV. RIOCIGUAT**

**Indicaţii terapeutice**

În monoterapie sau în combinaţie cu antagonişti ai receptorilor pentru endotelină pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu hipertensiune arterială pulmonară aflaţi în clasa funcţională II sau III OMS şi la pacienţii adulţi cu hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică

**Diagnostic**

Pacienţii diagnosticaţi cu hipertensiune arterială pulmonară conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Cardiologie în 2015, ceea ce presupune efectuarea unor investigaţii paraclinice obligatorii, necesare indicaţiei terapeutice, reprezentate de:

1. radiografie toracică standard;

2. EKG;

3. ecografie cardiacă transtoracică;

4. cateterism cardiac drept (recomandabil cu test vasodilatator - de preferat cu NO inhalator), cu măsurarea valorilor presionale (pulmonare - în special PAPm, capilară), debit şi rezistenţe vasculare pulmonare;

5. explorare funcţională respiratorie (recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DLCO);

6. tomografie computerizată torace cu substanţă de contrast cu cupe fine pentru selecţia pacienţilor cu HTP Cronică Postembolică şi a posibilei indicaţii de trombendarterectomie;

7. test de mers 6 minute;

8. SaO2 în repaus şi la efort;

9. Acolo unde există posibilitatea, se recomandă efectuarea de testare cardiopulmonară de efort şi testare BNP/NTproBNP;

10. Investigaţii necesare stabilirii etiologiei hipertensiunii pulmonare, cuprinzând probe imunologice, de evaluare a coagulabilităţii, serologii virale etc.

**Criterii de includere:**

- HTAP idiopatică/familială

- HTAP asociată cu colagenoze (sclerodermie, lupus eritematos diseminat, poliartrită reumatoidă, boală mixtă de ţesut conjunctiv, sindrom Sjogren)

- Hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică inoperabilă

- Hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică persistentă sau recurentă după tratament chirurgical

**Criterii de excludere:**

- Pacienţii cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoţesc de hipertensiune venoasă pulmonară (Grup II Nice 2013)

- Pacienţii cu boli pulmonare cronice severe, însoţite de insuficienţă respiratorie cronică (Grup III Nice 2013)

- Contraindicaţii la Riociguat

- Alergie sau intoleranţă la Riociguat

- Pacienţi cu tensiunea arterială sistolică < 96 mmHg la începerea tratamentului

**Tratament:**

**Doze şi monitorizarea tratamentului**

**1. Iniţierea tratamentului cu Riociguat**

- Tratamentul cu Riociguat se iniţiază în doze de 1 mg x 3 pe zi, ulterior cu creştere progresivă lentă, cu 0,5 mg x 3/zi la fiecare două săptămâni, cu monitorizarea atentă a tensiunii arteriale sistemice, TAS >/= 95 mmHg şi absenţa semnelor sau simptomele compatibile cu hipotensiunea arterială.

- Doza terapeutică ţintă este 2,5 mg x 3/zi (doza maximă), efecte benefice fiind observate de la 1,5 mg x 3/zi.

- În orice moment al fazei de iniţiere dacă se constată TAS < 95 mmHg ori semne sau simptome de hipotensiune arterială sistemică, doza trebuie scăzută cu 0,5 mg x 3/zi.

**2. Doza de întreţinere cu Riociguat**

- Doza de întreţinere reprezintă doza maximă tolerată de pacient, nu mai mare de 2,5 mg x 3/zi.

- Pe toată durata tratamentului cu Riociguat, dacă se constată TAS < 95 mmHg ori semne sau simptome de hipotensiune arterială sistemică, doza trebuie scăzută cu 0,5 mg x 3/zi.

- Dacă tratamentul cu Riociguat este întrerupt pe o durată de timp mai mare de 3 zile, reluarea se va face progresiv, conform schemei de iniţiere, până la doza maxim tolerată.

**Oprirea tratamentului cu Riociguat**

- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Riociguat, contrar indicaţiei medicale;

- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Riociguat în cazul intoleranţei la tratament sau complianţei foarte scăzute

Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Riociguat datorită unui posibil efect de rebound.

**Contraindicaţii**

- ciroza hepatică Child Pugh C;

- insuficienţă renală cu clearance la creatinină < 30 ml/h;

- tratament cu inhibitori de fosfodiesterază 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil);

- boala veno-ocluzivă;

- hemoptizii masive în antecedente;

- sarcină - datorită efectelor teratogene, astfel la femeile aflate la vârstă fertilă se recomandă folosirea unei metode de contracepţie cu index Pearl < 1.

- hipersensibilitate la Rociguat;

- administrarea concomitentă cu nitraţi sau cu donori de oxid nitric (cum este nitratul de amil) în orice formă, inclusiv droguri recreaţionale

**Prescriptori**

Prescrierea medicaţiei, precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii din unităţile sanitare care derulează Programul naţional de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

**#M17**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 7 cod (H005E): ACROMEGALIE ŞI GIGANTISM***

***I. Criterii de diagnostic:***

*1. Examen clinic endocrinologic: manifestări clinice tipice de acromegalie şi/sau afecţiuni asociate: hiperhidroza, artralgii, astenie, cefalee, extremităţi în curs de lărgire; hipertensiune arterială, diabet zaharat, sindrom de apnee în somn, sindrom de tunel carpian; semne date de expansiunea tumorii hipofizare: sindrom neurooftalmic, cefalee, semne de insuficienţă hipofizară etc.*

*2. Determinarea hormonului de creştere (GH) în cursul probei de toleranţă orală la glucoză (OGTT) sau media GH seric bazal, minimum 4 determinări la interval de 4 ore (la pacienţii diabetici)*

*3. Determinarea insulin-like growth factor (IGF1) cu referinţă faţă de grupele de vârstă şi sex din România*

*4. Imagistica - ideal rezonanţă magnetică nucleară (IRM) sau tomografie computerizată (CT) hipofizară sau în regiunea suspectată de tumoră secretantă de GH/GHRH, preferabil cu substanţă de contrast*

*5. Examen histopatologic ± imunohistochimie*

*Diagnosticul pozitiv de acromegalie activă se pune pe baza semnelor clinice şi se certifică prin GH nesupresibil sub 0,4 ng/ml în cursul OGTT şi IGF1 crescut pentru vârstă şi sex (vezi punctul 3 anterior). În cazul pacienţilor cu diabet zaharat, în loc de OGTT se calculează media/24 h a GH bazal; o valoare peste 1 ng/ml confirmă acromegalia activă cu risc crescut pentru complicaţii.*

*Aceste cut-off-uri nu se aplică la pacienţii cu vârsta sub 18 ani, la care rezultatele se vor interpreta în funcţie de stadiul pubertar, vârstă şi sex.*

*Există şi cazuri de acromegalie cu discordanţă între GH şi IGF1, ceea ce nu exclude tratamentul bolii.*

*Diagnosticul etiologic se face prin imagistica tumorii hipofizare sau extrahipofizare, care în majoritatea cazurilor este un macroadenom hipofizar (diametru > 1 cm), rareori un microadenom.*

*Diagnosticul de certitudine este cel histopatologic, cu imunohistochimia care evidenţiază celulele somatotrope.*

***II. Tratament***

*Obiective:*

*1. înlăturarea tumorii;*

*2. inhibarea hipersecreţiei de GH şi normalizarea nivelurilor IGF-1;*

*3. prevenirea sau corectarea complicaţiilor pentru a asigura o durată de viaţă egală cu a populaţiei generale.*

*Metode terapeutice:*

*1. chirurgia tumorii hipofizare;*

*2. tratamentul medicamentos (de scădere a secreţiei de GH, de scădere a IGF1);*

*3. radioterapia hipofizară.*

*1. Chirurgia hipofizară transsfenoidală este tratamentul de elecţie pentru:*

*- microadenoamele şi macroadenoamele hipofizare secretante de GH neinvazive (fără extensie în sinusul cavernos sau osoasă);*

*- atunci când tumora determină simptome compresive, în absenţa contraindicaţiilor.*

*În cazul macroadenoamelor, inclusiv celor cu extensie paraselară, a căror evoluţie locală sau a căror secreţie nu poate fi controlată medicamentos, reducerea volumului tumoral prin chirurgie hipofizară poate reprezenta o măsură necesară pentru controlul adecvat al bolii.*

*Chirurgia transsfenoidală poate fi repetată la pacientul cu rest tumoral intraselar.*

*Complicaţiile chirurgiei transsfenoidale sunt rare şi cuprind: fistula cu scurgere de lichid cefalorahidian, pareza oculomotorie tranzitorie, deteriorarea câmpului vizual, diabetul insipid postoperator, afectarea arterei carotide şi epistaxisul (apar la mai puţin de 1% dintre pacienţi).*

*Contraindicaţiile chirurgiei sunt cardiomiopatia severă cu insuficienţă cardiacă, boală respiratorie severă sau alte afecţiuni cu risc anestezic/chirurgical crescut.*

*Chirurgia transfrontală este foarte rar indicată.*

*2. Tratamentul medicamentos reprezintă prima sau a doua linie de intervenţie terapeutică.*

*a) Agoniştii dopaminergici (Bromocriptina, Cabergolina)*

*Monoterapia cu Cabergolina s-a dovedit a fi eficace la mai puţin de 10% dintre pacienţi.*

*Indicaţii:*

*- când pacientul preferă medicaţia orală;*

*- la pacienţi cu niveluri mult crescute ale prolactinei şi/sau niveluri GH modest crescute şi IGF-1 < 2,5 x LSN (limita superioară a normalului);*

*- ca terapie adiţională la pacienţii parţial responsivi la o doză maximală de analogi de somatostatin sau combinaţie analog de somatostatin şi Pegvisomant sau Pegvisomant în doză maximală;*

*- doza de Cabergolină recomandată: 2 - 4 mg/săptămână.*

*Există dovezi că tratamentul cu doze mari de cabergolină pe perioade lungi de timp este asociat cu apariţia disfuncţiilor valvulare cardiace. Deşi la pacienţii care primesc dozele convenţionale din tumorile hipofizare nu s-au găsit valvulopatii, se recomandă ca pacienţii care primesc Cabergolină pe o perioadă mai mare de 5 ani să fie monitorizaţi ecocardiografic anual prin efectuarea de ecocardiografie.*

*b) Analogii de somatostatin (octreotid, lanreotid, pasireotid) se leagă de receptorii de somatostatin, având efect antisecretor pentru GH şi de reducere a volumului tumoral.*

*Octreotidul şi Lanreotidul par a fi echivalenţi din punctul de vedere al controlului simptomatologiei şi al scăderii hipersecreţiei de GH.*

*Efecte adverse: abdominale, în primele luni de tratament. Frecvent apar multipli calculi biliari mici şi sediment biliar, dar rar se produce colecistită. Scăderea secreţiei de insulină cu agravarea diabetului poate surveni la unii dintre pacienţi. Au existat câteva cazuri de pancreatită. La analogii de somatostatin de generaţia a II-a (Pasireotid), modificările metabolismului glucidic sunt mai frecvente şi mai severe.*

*c) Antagonistul receptorului de GH (Pegvisomant) se leagă de receptorii celulari de suprafaţă ai hormonului de creştere, blocând legarea acestuia.*

*Pegvisomant este indicat în tratamentul pacienţilor adulţi cu acromegalie, care au răspuns insuficient la metodele chirurgicale şi/sau radioterapeutice şi la care tratamentul adecvat cu analogi de somatostatină nu a dus la normalizarea concentraţiei de IGF1 sau nu a fost tolerat.*

*Poate fi administrat în monoterapie sau în combinaţie cu un agonist de somatostatin şi/sau Cabergolină.*

*Efecte adverse: anomalii ale funcţiei hepatice, cefalee şi artralgii. Precauţii şi atenţionări: dimensiunile tumorii pot creşte rar (< 2% din pacienţi), posibil ca fenomen de rebound după oprirea analogului de somatostatină, sau, mai degrabă, din cauza absenţei tratamentului cu acesta.*

*3. Radioterapia hipofizară este o metodă de a treia linie terapeutică; este indicată la pacienţii la care nu s-a obţinut normalizarea nivelurilor hormonale prin chirurgie şi tratament medicamentos sau în cazul în care acestea nu sunt disponibile sau tolerate. Radioterapia poate fi luată în considerare în orice moment al terapiei după insuccesul chirurgiei transsfenoidale sau dacă intervenţia chirurgicală este contraindicată.*

*Radioterapia stereotactică este preferată radioterapiei convenţionale.*

*Eficacitatea şi efectele adverse ale radioterapiei se monitorizează anual.*

*Complicaţiile radioterapiei: insuficienţă hipofizară, nevrită optică, complicaţii cerebrovasculare, creşterea riscului de apariţie a unor tumori secundare.*

*Indiferent de tehnica aleasă, insuficienţa hipofizară este cea mai frecventă complicaţie şi se amplifică odată cu trecerea timpului, ajungând la rate de 25 - 50% după 5 ani. Un răspuns complet la radioterapie poate apărea abia după 10 - 15 ani de la intervenţie.*

***Protocol de tratament***

*Indicaţii:*

*• Chirurgia transsfenoidală reprezintă prima opţiune la majoritatea pacienţilor, indiferent de mărimea tumorii, oferind şansa de vindecare a bolii. Ea poate fi practicată şi în vederea reducerii masei tumorale la acei pacienţi la care invazia locală face puţin probabilă excizia în totalitate a masei tumorale.*

*• În cazul tumorilor cu sindrom neurooftalmic, apoplexie hipofizară (care necesită decompresie) sau hipertensiune intracraniană, chirurgia se practică cu prioritate.*

*• Indiferent de mărimea tumorii, în caz de sindrom sever de apnee de somn (documentat prin polisomnografie, cu indice apnee-hipopnee peste 30) sau insuficienţă cardiacă cu debit cardiac crescut, se poate opta pentru tratament cu analogi de somatostatin până la normalizarea parametrilor clinici pentru maximum 6 luni, cu scopul de a reduce riscul operator.*

*• Postoperator, în cazul în care rezecţia nu este completă şi boala nu este controlată, se va opta pentru:*

*- administrarea de tratament medicamentos conform protocolului (agonişti dopaminergici, analogi de somatostatin, inclusiv pasireotid, pegvisomant sau terapie combinată); sau*

*- reintervenţia chirurgicală; sau*

*- radioterapie.*

*• La pacienţii cu contraindicaţii operatorii, precum şi selecţionat la acei pacienţi la care terapia chirurgicală are puţine şanse de reuşite (de exemplu, tumorile hipofizare mari, fără sindrom neurooftalmic, la care rata de succes a rezecţiei complete a tumorii este de sub 40%) se poate opta pentru terapia medicamentoasă conform algoritmului (analogii de somatostatină de generaţia I - vezi figura 1).*

***III. Criterii de includere în tratamentul cu analogi de somatostatină***

***1. Categorii de pacienţi eligibili***

*Pacientul prezintă acromegalie\*) în evoluţie şi se încadrează în una din următoarele situaţii:*

*A. Postoperator, în condiţiile menţinerii criteriilor de acromegalie activă, indiferent de mărimea tumorii restante*

*B. Pacienţii care au contraindicaţie chirurgicală motivată medical şi specificată în dosarul medical al pacientului/foaia de observaţie sau de selecţionat pacienţii care au şanse mici de succes terapeutic prin terapie chirurgicală (macroadenoame invazive cu extensie în sinusul cavernos sau osoasă, dar care nu determină efect de compresie pe chiasma optică)*

*C. Pacienţi operaţi şi iradiaţi, nevindecaţi după dubla terapie*

*D. La pacienţii sub 18 ani\*\*), indicaţia, schema de tratament şi posologia vor fi individualizate.*

*------------*

*\*) Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 250 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

*\*\*) Cazurile vor fi supuse discuţiei în consiliile medicale din centrele universitare în care se fac evaluarea, diagnosticarea şi recomandarea terapiei (opinia comisiei de experţi).*

***2. Evaluări pentru iniţierea tratamentului***

*Vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog dintr-o clinică universitară.*

*2.1. Evaluarea minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului (evaluări nu mai vechi de 6 luni):*

*A. Caracteristici clinice de acromegalie activă, certificate obligatoriu de:*

*a) Supresia GH în test oral de toleranţă la glucoză - OGTT (75 g glucoză p.o. la adulţi, respectiv 1,75 g/KgC, maximum 75 g la copii)*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Data |0 min. |30 min. |60 min. |120 min. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Glicemia | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| GH | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Interpretare: în acromegalia activă GH seric este peste 0,4 ng/ml în cursul OGTT, în toate probele. Acest test nu se va efectua la pacienţii cu diabet zaharat.*

*b) Curba de GH seric în 24 de ore (minimum 4 probe GH recoltate la intervale de 4 ore) va înlocui OGTT la pacienţii cu diabet zaharat. Media GH pe 24 de ore >/= 1 ng/ml confirmă acromegalia activă.*

*c) IGF1. Cel puţin două valori crescute, în prezenţa tabloului clinic sugestiv, susţin diagnosticul de acromegalie activă, indiferent de valoarea GH.*

*Postoperator, evaluarea hormonală (GH, IGF-1 conform protocolului) se va face după cel puţin 12 săptămâni de la intervenţia chirurgicală.*

*Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau, preferabil, IRM cu substanţă de contrast, pentru localizare: intraselară/cu expansiune extraselară, dimensiuni: diametre maxime - cranial, transversal.*

*N.B. Absenţa restului tumoral la examenul imagistic postoperator în condiţiile criteriilor a), b) sau c) prezente nu exclude eligibilitatea la tratament.*

*B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicaţiilor (susţinute prin documente anexate), a terapiei urmate şi a contraindicaţiilor terapeutice (susţinute prin documente anexate)*

*2.2. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) sunt necesare în dosarul pacientului pentru a preveni şi evidenţia complicaţiile şi a indica medicaţia adjuvantă.*

*- Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată (la pacienţii diabetici), profil lipidic, transaminaze, uree, creatinină*

*- Dozări hormonale: prolactină, cortizol plasmatic bazal 8 - 9 a.m. fT4, TSH, gonadotropi + estradiol (la femei de vârstă fertilă) sau gonadotropi + testosteron 8 - 9 a.m. (la bărbaţi)*

*- Examen oftalmologic: FO, câmp vizual*

*- Electrocardiogramă (EKG)*

*- Ecografie colecist*

*2.3. Evaluări suplimentare pentru depistarea eventualelor complicaţii:*

*- Consult cardiologic clinic, ecocardiografie - criterii pentru complicaţiile cardiovasculare*

*- Colonoscopie - criteriu pentru depistarea şi tratarea polipilor colonici cu potenţial malign*

*- Polisomnografie - criterii pentru depistarea şi tratarea sindromului de apnee de somn*

*- Ecografie tiroidiană*

***IV. Doze***

***Lanreotid (Lanreotidum PR/Lanreotidum AUTOGEL)***

*Administrarea se va face în ambulatoriu sau spitalizare de zi (la iniţiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.*

*Se recomandă începerea tratamentului cu Lanreotidum PR doză de 30 mg, în injectare intramusculară la 14 zile, sau Lanreotidum Autogel 120 mg subcutanat la 56 de zile. În condiţii de eficienţă scăzută la Lanreotidum PR 30 mg la 14 zile sau Lanreotid Autogel la 56 de zile timp de 3 luni, se va creşte doza de Lanreotidum PR la 30 mg la 7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg la 28 de zile.*

***Octreotid (Octreotidum LAR)***

*Administrarea se va face în ambulatoriu sau spitalizare de zi (la iniţiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.*

*Se recomandă începerea tratamentului cu doză de 20 mg Octreotidum LAR administrat intramuscular la intervale de 4 săptămâni (28 de zile), timp de 3 luni. În condiţii de eficienţă scăzută la această doză, se va administra Octreotidum LAR 30 mg la 28 de zile. Pentru pacienţii insuficient controlaţi cu doza de Octreotidum LAR 30 mg/28 de zile timp de 3 luni, doza se poate creşte la 40 mg/28 de zile.*

*Pentru pacienţii cu control clinic al simptomelor de acromegalie, cu concentraţii de GH bazal sub 1 ng/l şi cu niveluri scăzute de IGF-1, se poate reduce doza de analogi de somatostatin (în cazul octreotidum LAR) sau se poate creşte intervalul de administrare (în cazul Lanreotidum PR sau Autogel), la recomandarea medicului endocrinolog.*

***Pasireotid (Pasireotid LAR)***

*Administrarea se va face în ambulatoriu sau spitalizare de zi (la iniţiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.*

*Se recomandă începerea tratamentului cu pasireotid LAR 40 mg la fiecare 4 săptămâni. Doza poate fi crescută până la maximum 60 mg la 4 săptămâni pentru pacienţii la care nivelurile hormonului de creştere (GH) şi/sau factorului de creştere de tip insulinic (IGF-1) nu sunt complet controlate după 3 luni de tratament la o doză de 40 mg.*

*Rezolvarea reacţiilor adverse (în mod deosebit controlul diabetului zaharat) sau a răspunsului exagerat la tratament (IGF-1 < limita normală inferioară) poate necesita o reducere temporară a dozei de pasireotid. Doza poate fi redusă fie temporar, fie permanent, cu câte 20 mg.*

***V. Monitorizarea pacienţilor cu acromegalie în timpul terapiei cu analogi de somatostatină***

*Monitorizarea va fi efectuată de un medic specialist endocrinolog dintr-o clinică universitară.*

***1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament)***

*În primul an de tratament: din 3 în 3 luni până la stabilirea dozei terapeutice cu eficacitate optimă, apoi evaluări anuale*

*Evaluările vor cuprinde:*

*- GH bazal (random) sau GH în OGTT, IGF1 seric, glicemie a jeun şi hemoglobina glicozilată (la pacienţii diabetici);*

*- examen oftalmologic: FO, câmp vizual (la 6 luni de tratament, apoi anual) - în funcţie de volumul tumoral şi extensie, dacă tumora hipofizară determină compresie pe structurile optice;*

*- ecografie de colecist (la 6 luni de tratament, apoi anual sau la apariţia manifestărilor sugestive de litiază biliară);*

*- examene imagistice hipofizare (la 6 luni de tratament, apoi anual);*

*- EKG şi analize curente;*

*- ecocardiografie la cei trataţi cu Cabergolină cel puţin 5 ani (anual).*

*După 3 ani de tratament fără întrerupere la pacienţii iradiaţi şi 5 ani la cei neiradiaţi, cu valori hormonale normalizate sub tratament (eficienţă terapeutică optimă), medicaţia cu analog de somatostatin va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistenţa bolii active. Reevaluarea va cuprinde toate cele din evaluarea iniţială. Pacienţii cu valori hormonale parţial controlate sub tratament vor putea să continue tratamentul fără a face pauză terapeutică.*

***2. Criterii de eficacitate terapeutică***

*A. Criterii de control terapeutic optim:*

*• Simptomatologie controlată*

*• GH bazal (random) </= 1 ng/ml sau GH în OGTT sub 0,4 ng/ml*

*• IGF1 = 1 - 1,3 X LSN pentru vârstă şi sex*

*B. Criterii pentru răspuns parţial (incomplet):*

*• Simptomatologie controlată*

*• GH bazal (random) peste 1 ng/ml, dar redus cu peste 50% faţă de GH bazal înainte de tratament*

*• IGF1 > 1,3 x LSN, dar redus cu >/= 50% din valoarea iniţială*

***3. Criterii de ineficienţă terapeutică***

*• Simptomatologie specifică de acromegalie evolutivă sau*

*• GH seric bazal peste 1 ng/ml (random), a cărui valoare nu s-a redus cu peste 50% faţă de GH bazal înregistrat înainte de tratament*

*• IGF1 > 1,3 x LSN, care nu s-a redus cu >/= 50% din valoarea iniţială (apreciată cu aceeaşi metodă de dozare după acelaşi standard)*

*• Masa tumorală hipofizară evolutivă*

*Medicul curant are la dispoziţie instrumente care pot facilita monitorizarea pacienţilor, precum SAGIT (Signs and symptoms, Associated comorbidities, GH levels, IGF1 levels and Tumour profile) şi ACRODAT (Acromegaly Disease Activity Tool).*

*Pacienţii trebuie introduşi şi monitorizaţi în Registrul naţional de acromegalie. Datele furnizate de acest registru vor fi utilizate pentru actualizarea periodică a protocolului de tratament al acromegaliei.*

***VI. Criteriile de excludere (întrerupere) a tratamentului cu analog de somatostatin***

*• Pacienţii care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică optimă nici după 3 luni de tratament cu doza maximă (în condiţiile în care creşterea dozelor de analogi de somatostatin s-a făcut conform protocolului). Aceştia trebuie să beneficieze de o metodă terapeutică antitumorală complementară (chirurgie sau radioterapie) sau de monoterapie cu Pegvisomant sau tratament combinat.*

*• Pacienţi cu acromegalie neoperată care au beneficiat 12 luni de tratament cu analog de somatostatină în asociere cu Cabergolină 2 - 4 mg/săptămână (minimum 3 luni doză maximă) în cazul în care se încadrează în categoria de insuficienţă terapeutică; li se va recomanda chirurgie hipofizară (postoperator, pacienţii pot redeveni eligibili pentru tratament cu analog de somatostatin, conform criteriilor de includere) sau, în caz de contraindicaţii operatorii, tratament asociat analog de somatostatin din generaţia I în doză maximă în asociere cu Pegvisomant +/- Cabergolină sau radioterapie hipofizară.*

*• Apariţia reacţiilor adverse sau contraindicaţiilor la tratamentul cu analog de somatostatin*

*• Complianţă scăzută la tratament şi monitorizare*

***VII. Criterii de includere pentru tratamentul cu blocanţi de receptor al GH: Pegvisomant***

*1. Pacienţii cu acromegalie în evoluţie, operaţi/neoperaţi, dar cu contraindicaţie pentru intervenţia chirurgicală, iradiaţi sau neiradiaţi, care au primit tratament cu analogi de somatostatină (conform protocolului de mai sus) +/- Cabergolină şi nu au îndeplinit criteriile de eficienţă a tratamentului cu analogi de somatostatină (conform aceluiaşi protocol)*

*2. Pacienţii cu acromegalie în evoluţie, care nu au tolerat tratamentul cu analogi de somatostatină*

***VIII. Doze Pegvisomant***

*Trebuie administrată subcutanat o doză de încărcare de 80 mg Pegvisomant, sub supraveghere medicală. Apoi, 10 mg Pegvisomant reconstituit în 1 ml apă pentru preparate injectabile trebuie administrat subcutanat o dată pe zi.*

*Ajustarea dozei trebuie făcută în funcţie de concentraţia serică de IGF1. Concentraţia serică a IGF1 trebuie măsurată la fiecare 4 săptămâni, iar ajustările necesare trebuie făcute prin creşterea cu câte 5 - 10 mg/zi (sau scăderea dozei) pentru a aduce şi menţine concentraţia serică de IGF1 în limitele normale pentru vârsta şi sexul pacientului şi pentru menţinerea unui răspuns terapeutic optim.*

*Doza maximă trebuie să nu depăşească 30 mg/zi/administrare.*

*În cazul în care doza maximă de Pegvisomant (30 mg/zi) nu reuşeşte să normalizeze nivelul IGF1 se poate opta pentru una dintre celelalte variante prezentate în algoritmul terapeutic.*

***IX. Criteriile de eficacitate terapeutică a Pegvisomantului***

*Pacienţii vor fi îndrumaţi către o clinică universitară, unde se vor efectua:*

*A. La interval de 4 - 8 săptămâni, în primele 6 luni:*

*a) determinări de IGF1 pentru ajustarea dozei optime de Pegvisomant, iar ajustările necesare vor fi făcute prin creşterea dozei de Pegvisomant cu 5 - 10 mg/zi în paliere lunare, pentru a reduce şi menţine concentraţia serică de IGF1 în limitele normale (1 - 1,3 X LSN) pentru vârsta şi sexul pacientului, corespunzător unui răspuns terapeutic optim;*

*b) determinări ale transaminazelor (AST, ALT), creşterea lor de peste 5 ori limita superioară a valorilor normale fiind criteriu de excludere din tratament.*

*B. La fiecare 6 luni:*

*a) imagistică - rezonanţă magnetică nucleară sau tomografie computerizată hipofizară, pentru supravegherea volumului tumoral în primul an de tratament, apoi anual;*

*b) IGF1 (insulin-like growth factor 1) - criteriu de eficienţă;*

*c) examen oftalmologic: câmp vizual (campimetrie computerizată) şi acuitate vizuală pentru supravegherea complicaţiilor neurooftalmice, fund de ochi;*

*d) biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată, profil lipidic, ALT, AST, uree, creatinină, fosfatemie, pentru complicaţiile metabolice.*

*C. Anual, în plus faţă de investigaţiile de la punctul B:*

*a) analize hormonale pentru depistarea insuficienţei hipofizare: LH şi FSH seric, cortizol, TSH şi T4 liber, testosteron/estradiol la pacienţii iradiaţi;*

*b) consult cardiologic clinic, EKG, opţional ecocardiografie pentru complicaţiile de cardiomiopatie.*

*D. După 3 ani de tratament fără întrerupere la pacienţii iradiaţi şi 5 ani la cei neiradiaţi, cu valori hormonale normalizate sub tratament (eficienţă terapeutică optimă), medicaţia cu Pegvisomant va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistenţa bolii active.*

*Dacă nu se obţine controlul optim al acromegaliei sub tratament cu Pegvisomant (administrat în monoterapie sau terapie asociată cu analogi de somatostatină şi Cabergolină), se poate opta pentru una dintre celelalte variante prezentate în algoritmul terapeutic.*

*Medicul curant are la dispoziţie instrumente care pot facilita monitorizarea pacienţilor, precum SAGIT (Signs and symptoms, Associated comorbidities, GH levels, IGF1 levels and Tumour profile) şi ACRODAT (Acromegaly Disease Activity Tool).*

*Pacienţii trebuie introduşi şi monitorizaţi în Registrul naţional de acromegalie. Datele furnizate de acest registru vor fi utilizate pentru actualizarea periodică a protocolului de tratament al acromegaliei.*

***X. Criteriile de excludere din programul terapeutic cu Pegvisomant***

*- Creşterea diametrului maxim tumoral hipofizar cu peste 25% din cel iniţial +/- apariţia complicaţiilor oftalmologice/neurologice*

*- Creşterea titrului transaminazelor la peste 5 ori valoarea maximă a normalului sau peste 3 ori valoarea maximă a normalului, asociată cu orice creştere a concentraţiei plasmatice a bilirubinei totale*

*- Lipsa de complianţă a pacientului/personalului medical la monitorizarea tratamentului*

***XI. Algoritm terapeutic\*)***

*\*) Algoritmul terapeutic este reprodus în facsimil.*

*Algoritm pentru managementul multidisciplinar al acromegaliei, adaptat după:*

*Giustina A., Melmed S. et al. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. Rev Endocr Metab Disord. 2020 Dec;21(4): 667-678. doi: 10.1007/s11154-020-09588-z. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32914330*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Acromegalie |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \*

*\_\_\_↓\_\_\_ \------->\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*/ \ /SSA \*

*Control <---------------------(Chirurgie) (preoperator\*1))*

*optim <-\ \\_\_\_\_\_\_\_/ \\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_/*

*| \ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | / |*

*\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_ \ /Cabergolina\ \_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_ / ↓*

*|Monitorizarea | ( \*2) )<--|Necontrolat| / Control*

*|IGF1, GH bazal| \\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_/ |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| / optim*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| | | / |*

*\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_ \_\_↓\_\_ / \_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_*

*|Necontrolat| / \ / |Monitorizarea |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| ( SSA ) / |IGF1, GH bazal|*

*\\_\_\_\_\_/ / |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\ /*

*| \_\_\_\_\_\_↓\_\_\_↓*

*↓ |Necontrolat|*

*Control |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*optim \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| | | |*

*\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_↓\_\_\_\_\_ \_\_\_\_↓\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_*

*|Monitorizarea | / \ /Creşterea \ /Reintervenţia\*

*|IGF1, GH bazal| (Pegvisomant) (dozei de SSA) ( chirurgicală )*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| \\_\_\_\_\_\_\_\_\_/ \\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_/ \\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_/*

*| | |*

*|----------->↓<-----------------|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| |*

*↓ \_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_*

*Control <-\ | Necontrolat | Control*

*optim \ |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| /-> optim*

*| \ | | / |*

*\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_ \ \_\_\_\_↓\_\_\_\_ \_\_\_\_↓\_\_\_ / \_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_*

*|Monitorizarea | /SSA + \ / \/ |Monitorizarea |*

*|IGF1 ± GH bazal| (Pegvisomant)(Pasireotid) |IGF1, GH bazal|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| \\_\_\_\_\_\_\_\_\_/ \\_\_\_\_\_\_\_\_/ |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |*

*\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_*

*| Necontrolat |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |*

*\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_ \_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_*

*/ \ /Pasireotid +\*

*(Radioterapie) ( Pegvisomant )*

*\\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_/ \\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_/*

*------------*

*\*1) Dacă abordarea chirurgicală nu este fezabilă.*

*\*2) Postoperator, la pacienţi cu niveluri de GH moderat crescute şi IGF1 < 2,5 X LSN.*

*Control optim: valori normale ale GH bazal şi IGF1 (în situaţia tratamentului primar/preoperator cu SSA - vezi recomandări la criterii de excludere)*

*Necontrolat: orice altă situaţie în afară de control optim*

*SSA: analog de somatostatină de generaţia I, octreotid sau lanreotid*

*A. Se recomandă tratament medicamentos la pacientul cu acromegalie persistentă după tratamentul chirurgical, la pacienţii cu contraindicaţii operatorii sau preoperator, 6 luni, la cei cu insuficienţă cardiacă sau apnee de somn severă sau, selecţionat, la pacienţii care au şanse mici de succes terapeutic prin terapie chirurgicală (macroadenoame invazive cu extensie în sinusul cavernos sau osoasă, dar care nu determină efect de compresie pe chiasma optică).*

*La pacienţii cu creşteri moderate ale IGF1 (< 2,5 x LSN) şi semne şi simptome moderate determinate de excesul de GH se poate încerca monoterapia cu agonişti dopaminergici, preferabil Cabergolina ca tratament iniţial adjuvant.*

*La pacienţii cu boală moderat severă şi niveluri crescute de IGF1 sau la cei neresponsivi la Cabergolină după 3 luni se recomandă iniţierea tratamentului medicamentos cu analogi de somatostatin. Se recomandă iniţierea tratamentului cu doza minimă de 30 mg Lanreotidum PR la 14 zile sau 120 mg Lanreotidum Autogel la 56 de zile sau 20 mg Octreotidum LAR la 4 săptămâni.*

*B. Dacă după primele 3 luni de tratament cu analogi de somatostatină nu sunt îndeplinite criteriile de eficienţă terapeutică optimă, medicul curant va putea alege una dintre variantele de mai jos:*

*• administrarea unor doze mai mari de analog de somatostatină, dacă pacientul este sensibil la tratamentul cu analogi de somatostatină (pacienţii care îndeplinesc criteriile de răspuns parţial):*

*- Lanreotidum PR 30 mg im la 7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg sc la 4 săptămâni;*

*- Octreotidum LAR 30 mg im la 28 de zile, până la 40 mg la 28 de zile;*

*• administrarea Pegvisomant în monoterapie;*

*• evaluarea reintervenţiei chirurgicale.*

*C. Dacă sunt îndeplinite criteriile de eficienţă terapeutică optimă, se va continua cu aceeaşi doză până la 3 ani la pacienţii iradiaţi şi 5 ani la cei neiradiaţi. Vor fi evaluaţi anual, pentru aprecierea eficienţei şi siguranţei tratamentului.*

*D. Dacă nu sunt îndeplinite criteriile de eficienţă terapeutică optimă, medicul curant va putea alege una dintre variantele de mai jos:*

*• tratament combinat: analogi de somatostatină de generaţia I (Octreotidum LAR doză de 40 mg/28 de zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg/28 de zile), asociat cu Pegvisomant (doza maximă de 30 mg/zi);*

*• terapie cu analogul de somatostatin de generaţia a II-a - Pasireotide LAR în doză de 40 mg la fiecare 4 săptămâni, în funcţie de profilul clinic şi paraclinic al pacientului. Dacă răspunsul obţinut după 3 luni de terapie cu Pasireotide LAR 40 mg/4 săptămâni este suboptimal (clinic şi paraclinic), se va recomanda creşterea dozei de Pasireotide LAR la 60 mg la fiecare 4 săptămâni.*

*E. Dacă nu sunt îndeplinite criteriile de eficienţă terapeutică optimă, medicul curant va putea lua în considerare una dintre variantele de mai jos:*

*• radioterapie;*

*• tratament combinat: Pegvisomant şi Pasireotide.*

*Pentru pacienţii cu niveluri normalizate sau spre limita inferioară a IGF-1, după 3 luni de tratament, se poate încerca reducerea dozei de Pegvisomant/analog de somatostatin, la recomandarea endocrinologului curant.*

*Dacă medicul evaluator constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu analogi de somatostatină sau lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare, va decide întreruperea terapiei.*

*După 3 ani de tratament fără întrerupere la pacienţii iradiaţi şi 5 ani la cei neiradiaţi, în cazul pacienţilor cu control terapeutic optim, medicaţia cu analog de somatostatin sau Pegvisomant va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistenţa bolii active. Reevaluarea va cuprinde toate evaluările iniţiale (GH va fi măsurat în cursul probei de toleranţă orală la glucoză sau media GH bazal).*

*În cazul pacienţilor cu răspuns parţial şi al pacienţilor cu răspuns optim, dar cu istoric şi investigaţii imagistice hipofizare care susţin improbabilitatea vindecării bolii (absenţa tratamentului chirurgical/radiochirurgical/radioterapie), medicaţia cu analog de somatostatin/Pegvisomant nu va fi întreruptă.*

***XII. Prescriptori:*** *Tratamentul este iniţiat de către medicii endocrinologi şi poate fi continuat de medicii endocrinologi sau medicii de familie, pe bază de "scrisoare medicală", în dozele şi pe perioada recomandată în aceasta.*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 8, cod (H006C): TUMORILE NEUROENDOCRINE - TRATAMENT CU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ**

**Clasificarea OMS a tumorilor neuroendocrine gastroentero-pancreatice (2017)** (WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 2017) recunoaşte următoarele categorii de TNE:

1. Tumori (Neoplasme) neuroendocrine bine diferenţiate, NET G1 (Ki 67 < 3% sau număr de mitoze < 2/10 HPF)

2. Tumori (Neoplasme) neuroendocrine bine diferenţiate, NET G2 (Ki 67 între 3 - 20% sau număr de mitoze 2 - 20/10 HPF)

3. Tumori (Neoplasme) neuroendocrine bine diferenţiate, NET G3 (Ki 67 > 20% sau număr de mitoze > 20/10 HPF)

4. Neoplasme neuroendocrine slab diferenţiate (Carcinoame neuroendocrine), NEC G3 (cu celule mici sau cu celule mari) (Ki 67 > 20% sau număr de mitoze > 20/10 HPF)

5. Neoplasme mixte neuroendocrine - nonneuroendocrine, MINEN (tumori neuroendocrine + adenocarcinoame/carcinoame scuamoase) G1 - G3

**Grading-ul tumoral, pe baza indicelui de proliferare Ki-67, propus de ENETS** (Rindi G, et al. Virchows Arch. 2006; 449: 395 - 401):

**Grading propus pentru TNE**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| **Grad** | **Indexul mitotic (10 HPF\*))** | **Indicele Ki-67 (%)** |

|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| G1 | < 2 | < 3 |

|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| G2 | 2 - 20 | 3 - 20 |

|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| G3 | > 20 | > 20 |

|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

\*) Ki-67 se bazează pe evaluarea a cel puţin 500 celule în ariile cu cel mai mare număr de mitoze ("hot spots"); pentru determinarea indexului Ki-67 evaluarea vizuală ocazională nu se recomandă, ci se recomandă numărarea manuală pe imagini printate.

Indexul mitotic se exprimă ca număr de mitoze pe 10 HPF (high power field = 0,2 mm2), cel puţin 40 câmpuri evaluate în zona cu cea mai mare densitate de mitoze şi se exprimă pe 10 HPF (2,0 mm2).

Strategiile terapeutice pentru TNE includ: rezecţia chirurgicală a tumorii primitive, terapia cu analogi de somatostatin, imunoterapia (interferon), chimioterapia, radioterapia ţintită pentru receptorii peptidici (PRRT), tratamentul local al metastazelor hepatice (chemoembolizare transarterială, distrucţia prin radiofrecvenţă, rezecţia chirurgicală), precum şi terapiile biologice: inhibitorii de mTOR şi inhibitorii de receptori tirozin-kinazici.

Rezecţia chirurgicală a tumorii trebuie efectuată ori de câte ori tumora este localizată. Tratamentul cu analogi de somatostatină (Octreotid, Lanreotid) reprezintă un tratament eficace în controlul simptomatologiei de sindrom carcinoid şi în reducerea volumului tumoral (Octreotid, studiul PROMID şi Lanreotid autogel, studiul Clarinet şi Clarinet-OLE), în cazul TNE G1 şi G2, de ansă mijlocie, care au progresat, şi în tumorile neuroendocrine pancreatice şi intestinale cu Ki-67 < 10%. Profilul de siguranţă al acestor medicamente este foarte bun, sunt bine tolerate, dar sunt şi cazuri rezistente la tratament.

**I. CRITERII DE DIAGNOSTIC**

**1. Examenul histopatologic cu imunohistochimie este obligatoriu**

Imunohistochimie pozitivă pentru markerii pan-neuroendocrini: cromogranina A, sinaptofizina, enolaza specific neuronală (NSE), CD56, ATRX/DAXX, receptori somatostatinici.

Obligatoriu pentru încadrarea diagnostică este pozitivitatea a minim 2 markeri (cromogranina A, sinaptofizina, enolaza specific neuronală, CD56, receptori somatostatinici).

Pentru stabilirea agresivităţii tumorii este obligatorie determinarea indexului de proliferare Ki-67 sau a indexului mitotic.

În cazuri selecţionate sunt necesare coloraţii specifice pentru următorii hormoni: serotonină, gastrină, insulină, glucagon, VIP, etc. sau imunohistochimia pentru receptorii de somatostatin.

**2. Imagistica**

Metodele imagistice tradiţionale (radiografia toracică, ecografia abdominală, endoscopia digestivă superioară sau inferioară, TC torace, abdomen şi pelvis, RMN abdomen şi pelvis, echoendoscopia digestivă, bronhoscopia, scintigrafia osoasă cu techneţiu (dacă există simptomatologie specifică) pot evidenţia o tumoră primară sau metastatică, fără a putea preciza însă natura neuroendocrină.

Metodele imagistice moleculare cu specificitate mai mare sunt: scintigrafia receptorilor de somatostatină Octreoscan, tomografia cu emisie de pozitroni (PET) cu trasori selectivi cum ar fi 11C-5HTP sau 68Galium sau F-DOPA (fluoro dihidroxi-fenilalanina). PET-CT-ul cu 18-FDG este utilă doar în identificarea TNE slab diferenţiate, anaplazice şi a extinderii lor.

**3. Criterii biochimice umorale**

În ciuda anumitor limitări, cromogranina A este în prezent cel mai util marker circulant pentru tumorile carcinoide şi pancreatice şi este crescut la 60% până la 100% din NET-uri. La pacienţii cu TNE G3 cromogranina A plasmatică este adesea normală, dar enolaza specific neuronală (NSE) în plasmă poate fi modificată.

Pentru tumorile carcinoide de intestin subţire se recomandă măsurarea 5-HIAA, a serotoninei şi a cromograninei A. Nivelurile crescute de serotonină, măsurată în urină ca 5 acid hidroxiindolacetic (5HIAA) sunt corelate cu sindromul carcinoid şi cu crizele carcinoide.

Markerii umorali specifici pentru diverse tipuri de tumori neuroendocrine sunt: gastrină, insulină, glucagon, ACTH - like, VIP, calcitonină, normetanefrine/metanefrine, VIP, etc.

**4. Clinica**

1. Sindromul carcinoid (flush, diaree, obstrucţie bronşică, cianoză cutanată, boala cardiacă carcinoidă)/manifestări legate de sindromul funcţional specific (gastrinom, vipom, somatostatinom, insulinom, etc.)

2. Alte manifestări clinice (durere abdominală, obstrucţie intestinală, sindrom Cushing, acromegalie, etc.)

3. Asimptomatic

**Diagnosticul pozitiv de TNE se stabileşte pe baza următoarelor criterii:**

1. Diagnostic histopatologic de TNE cu imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A sau sinaptofizină sau NSE sau CD 56, etc. **şi** indexul de proliferare Ki-67/mitotic certifică diagnosticul de TNE şi permit o clasificare corelată cu răspunsul la terapie şi cu prognosticul bolii. De asemenea, pot fi pozitivi receptorii de somatostatină SSTR 2 şi SSTR 5 pe examenul imunohistochimic la subtipuri selecţionate de NET (Tumori neuroendocrine cu secreţii hormonale specifice şi NET G3).

2. Confirmare imagistică a tumorii primare şi/sau a metastazelor (CT, RMN, echoendoscopia), scintigrafia tip Octreoscan sau PET-CT cu radiotrasori specifici.

3. Niveluri crescute de cromogranina A şi/sau serotonină şi/sau acid 5 hidroxiindolacetic (5-HIAA) cu semnificaţie clinică susţin diagnosticul de TNE funcţională.

De asemenea, nivelul crescut seric al hormonilor imunoreactivi specifici pancreatici, gastrici, medulosuprarenali, ai celulelor parafoliculare C tiroidiene sau paraneoplazici susţin diagnosticul în cazurile respective.

Există cauze de rezultate **fals pozitive** ale dozării de cromogranină A (medicamente: inhibitori de pompă protonică, antagonişti de receptori H2; insuficienţă renală; HTA; insuficienţă cardiacă; ciroză hepatică; hepatită cronică; pancreatită; gastrită atrofică cronică; sindrom de colon iritabil; artrită reumatoidă; BPOC; hipertiroidism; diferite adenocarcinoame, etc.).

4. Tumorile neuroendocrine cu secreţii hormonale specifice de tipul: insulinoamelor, gastrinoamelor, feocromocitoamelor, carcinoamelor medulare tiroidiene, etc. se diagnostichează prin teste specifice care evidenţiază hormonul produs în exces în sânge (prin imunodozări) sau în ţesutul tumoral (imunohistochimic).

**Metode terapeutice:**

1. Chirurgia radicală în boala locală/loco-regională sau citoreducţională în boala avansată/metastatică;

2. Tratamentul locoregional al metastazelor prin embolizarea sau chemoembolizarea arterei hepatice, ablaţie prin radiofrecvenţă (RFA), radioterapie internă selectivă (SIRT);

3. Tratamentul medical cu analogi de somatostatină (Octreotid, Lanreotid) ca terapie de primă linie în TNE G1 şi G2, nemetastazate care au progresat sau cu metastaze care au progresat sau nu, funcţionale sau nefuncţionale.

TNE care au progresat sunt TNE cunoscute (rezecate curativ) la care la un bilanţ imagistic de urmărire, se constată creşterea tumorii, apariţia recidivei locoregionale sau a metastazelor.

**Nu există** încă nici o indicaţie de folosire a analogilor de somatostatină **cu scop adjuvant în TNE G1 sau G2**, indiferent de localizarea tumorii primare sau pentru tratamentul posibilelor metastaze microscopice (ESMO 2012).

4. Chimioterapia sistemică (temozolomid plus capecitabina, 5FU plus leucovorin+/-oxaliplatin/irinotecan, etc.)

5. Radioterapia externă pentru metastazele osoase şi cerebrale;

6. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină: Indiu-DTPA-Octreotid, Ytriu90-DOTATOC şi Luteţiu177-DOTA-Octreotat;

7. Tratament medical imunologic cu Interferon.

**PROTOCOL DE TRATAMENT**

**I. Principii**

1. Rezecţia chirurgicală radicală sau citoreducţională a tumorii primare şi metastazelor este indicaţia primară, utilă în orice moment al evoluţiei bolii dacă se poate face.

2. Tratamentul chimioterapic este indicat pentru TNE slab diferenţiate, anaplazice, dar şi pentru TNE pancreatice G1, G2 local avansate/metastazate.

Se poate asocia cu analogi de somatostatină, dacă prezintă elemente clinice de sindrom carcinoid clinic manifest, pentru care analogii de somatostatină devin terapie adjuvantă.

3. Tratamentul cu analogi de somatostatină controlează eficient simptomatologia clinică, nivelul seric de hormoni şi progresia tumorală.

Studiul PROMID a arătat reducerea volumului tumoral cu Octreotid 30 mg/28 zile în TNE G1 şi G2, de ansă intestinală mijlocie care au progresat. Studiul Clarinet a arătat o creştere a supravieţuirii fără progresie la pacienţii cu NET pancreatice şi intestinale cu Ki-67 < 10%, care au prezentat stabilitatea bolii la includerea în studiu, indiferent de volumul tumoral hepatic. De asemenea, studiul Clarinet OLE a dovedit o creştere a folosirii Lanreotidului autogel 120 mg/28 zile la pacienţii incluşi în studiul Clarinet care au continuat tratamentul în studiul Clarinet OLE ceea ce a dovedit că analogul de somatostatină are şi efect antitumoral.

4. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină (PRRT) este disponibilă în prezent doar în centre europene de referinţă.

5. Tratamentul medical imunologic cu Interferon.

**II. Criterii de includere în tratamentul cu analogi de somatostatină:**

1. Diagnostic histopatologic de tumoră neuroendocrină G1/G2, cu imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A +/- sinaptofizină, +/- NSE +/- marker specific pentru TNE pancreatice funcţionale şi obligatoriu index de proliferare Ki-67/mitotic, cu tumoră prezentă sau metastaze/resturi tumorale prezente postoperator;

2. Tumori neuroendocrine avansate, nefuncţionale G1/G2, de ansă intestinală mijlocie sau cu localizare primară necunoscută la care s-au exclus localizările de altă origine decât ansa intestinală mijlocie, cu diagnostic histopatologic şi imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A sau sinaptofizină sau NSE şi obligatoriu index de proliferare Ki-67/mitotic (Studiul PROMID, RCP Octreotid LAR)

3. Tumori neuroendocrine G1 şi un subset G2 (indice Ki-67 până la 10%) de origine mezenterică, pancreatică sau necunoscută (acolo unde a fost exclusă originea în hemicolonul stâng şi rect), la pacienţii adulţi cu boală local avansată nerezecabilă sau la cei cu boală metastatică, cu diagnostic histopatologic şi imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A sau sinaptofizină sau NSE şi obligatoriu index de proliferare Ki-67/mitotic (Studiul Clarinet).

4. Prezenţa elementelor clinice de sindrom carcinoid şi unul dintre markerii serici crescuţi (cromogranina A +/- serotonina serică +/- 5-HIAA urinar).

5. Tumoră neuroendocrină slab diferenţiată, TNE G3 (inclusiv NET bronhopulmonar, nerezecabil sau metastazat - NCCN 2017 -), cu condiţia să fie însoţită de elemente clinice de sindrom carcinoid şi confirmate de un marker seric cu nivel crescut +/- prezenţa receptorilor de somatostatină SSTR 2 şi SSTR 5 în masa tumorală

6. Tumorile neuroendocrine diferenţiate, funcţionale, cu secreţii hormonale specifice (gastrină, insulină, catecolamine, ACTH like, calcitonină, etc.) care pe lângă tratamentul specific al acestor tumori (în funcţie de hormonul secretat şi imunohistochimia specifică) vor necesita şi o corecţie a unui sindrom clinic carcinoid asociat (cu serotonina serică crescută) sau care au receptori pentru somatostatină demonstraţi în masa tumorală.

**Criterii de includere în tratamentul cu analogi de somatostatină: unul din următoarele criterii combinate sau unice**

**a. 1+2 sau 1+3 sau 1+6**

**b. 4**

**c. 5**

**III. Criterii de urmărire terapeutică**

a. simptomatologie clinică de sindrom carcinoid/sindrom funcţional

b. markeri serici: cromogranina A, serotonina, 5-HIAA sau specific

c. evaluarea răspunsului tumoral (imagistic)

Prima evaluare se efectuează după 3 - 6 luni de tratament (a + b), apoi la 6 luni de tratament (a + b + c).

Orice mărire a dozei de tratament (în limitele permise de protocol) necesită reevaluare la 3 - 6 luni (a + b).

Rezultatele evaluării:

• ameliorarea/controlarea simptomatologiei clinice

• scăderea concentraţiilor plasmatice ale markerilor hormonali

• stabilizarea/reducerea volumului tumoral, evaluat imagistic **justifică menţinerea aceleiaşi doze.**

**În caz contrar se recomandă creşterea dozei, în limitele prevăzute de protocol.**

**IV. Posologie**

**1. Octreotid (forme cu eliberare prelungită - LAR)** 30 mg i.m. la fiecare 4 săptămâni (28 de zile), cu posibilitatea creşterii progresive a dozei până la maxim 60 mg/28 zile (40 mg/28 zile; 50 mg/28 zile; 60 mg/28 zile).

• Pentru tratamentul pacienţilor cu simptome asociate tumorilor neuroendocrine funcţionale gastroentero-pancreatice (RCP Octreotid LAR) doza iniţială este 30 mg, i.m. la fiecare 28 zile.

**2. Lanreotid Autogel 120 mg** - soluţie injectabilă s.c. profund în regiunea gluteală, cu eliberare prelungită, conţine acetat de lanreotidă, asigurând injectarea s.c. profund a 120 mg Lanreotid. Doza iniţială recomandată este de 120 mg s.c. profund la interval 28 de zile.

Ţinând cont de variabilitatea sensibilităţii tumorilor la analogii de somatostatină, este recomandat să se înceapă tratamentul cu injecţii test de analogi de somatostatină cu acţiune scurtă (Octreotid 100 µg x 3/zi subcutan), pentru a evalua calitatea răspunsului (simptome legate de tumora carcinoidă, secreţii tumorale) şi toleranţă.

Doza iniţială este de o injecţie de Lanreotid autogel s.c. profund la fiecare 28 zile sau Octreotid LAR 30 mg, i.m. o dată la 28 de zile. Doza maximă de Octreotid LAR este de 60 mg/28 zile, iar de Lanreotid autogel 120 mg/28 zile.

În lipsa răspunsului la doza maximă cu unul dintre analogii de somatostatin se recomandă reevaluarea pacientului într-o clinică medicală, gastroenterologică, endocrinologică sau oncologică şi schimbarea recomandării terapeutice cu celălalt analog de somatostatină (dacă a fost pe Octreotid LAR 60 mg/28 zile va trece pe Lanreotid autogel 120 mg/28 zile sau invers dacă a fost pe Lanreotid autogel 120 mg/28 zile va trece pe Octreotid LAR 60 mg/28 zile)

Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supravegherea medicului de familie sau a medicului prescriptor, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

**V. Monitorizarea tratamentului**

Există obligativitatea înscrierii pacientului de către acest medic, în Registrul Naţional de Tumori Endocrine de la Institutul Naţional de Endocrinologie, abilitat de către Ministerul Sănătăţii, din momentul în care acesta va deveni funcţional.

Perioadele de timp la care se face monitorizarea de către medicul curant: endocrinolog/oncolog/gastroenterolog:

• după trei-şase luni de tratament cu un analog de somatostatină la doza recomandată

• dacă se menţine controlul terapeutic, cel puţin stabil sau beneficiu clinic, cu preparatul şi doza recomandată anterior, reevaluarea se face la fiecare 6 luni de tratament

• dacă preparatul şi doza recomandată de medicul curant nu sunt eficiente la 3 luni, se poate recomanda creşterea dozei, dar nu peste doza maximă recomandată în protocol, cu reevaluare după alte 3 - 6 luni.

**VI. Criterii de întrerupere a terapiei**

• progresia bolii, evidenţiată imagistic, pe doza maximă admisă (Octreotid LAR 60 mg/28 zile sau Somatuline autogel 120 mg/28 zile), dar în absenţa simptomatologiei clinice de sindrom carcinoid

• apariţia reacţiilor adverse severe sau a contraindicaţiilor

• lipsa de complianţă la tratament şi monitorizare

• decesul pacientului

**VII. PRESCRIPTORI:** medicii endocrinologi şi/sau oncologi şi/sau gastroenterologi.

**#M12**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 9 cod (J05AP): HEPATITĂ CRONICĂ ŞI CIROZĂ HEPATICĂ COMPENSATĂ CU VHC-MEDICAMENTE CU ACŢIUNE ANTIVIRALĂ DIRECTĂ (INTERFERON-FREE)***

***DCI: Sofosbuvirum + Ledipasvirum (Harvoni)***

***DCI: SOFOSBUVIR + VELPATASVIR (Epclusa)***

***DCI: GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR (Maviret)***

***I. PACIENŢII ADULŢI CU HEPATITĂ CRONICĂ HCV CU FIBROZĂ ABSENTĂ PÂNĂ LA SEVERĂ (F0 - F3)***

***1. Criterii de includere***

*a) Pacienţi naivi (fără tratamente antivirale anterioare cu peg-interferon în asociere cu Ribavirina) cu hepatită cronică cu fibroză F0, F1, F2, F3*

*b) Pacienţi care au fost în tratament antiviral anterior (experimentaţi) cu peg-interferon + Ribavirină - cu fibroză F0, F1 şi F2, F3*

*c) Pacienţi cu coinfecţie VHC-HIV (tratamentul va fi recomandat şi monitorizat în centrele regionale HIV/SIDA de către medici specialişti boli infecţioase).*

*d) Pacienţi cu coinfecţie VHB-VHC - Pacienţii cu coinfecţie VHB confirmată la iniţierea tratamentului cu medicamente cu acţiune antivirală directă, - dacă pacientul îndeplineşte criteriile de terapie VHB (conform protocol CNAS/MS), se începe concomitent şi tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB utilizându-se aceleaşi criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv dar nu întruneşte criteriile standard de tratament VHB, trebuie tratat cu analogi nucleozidici/nucleotidici în dozele standard pentru VHB pe parcursul terapiei anti VHC plus încă 12 săptămâni după finalizarea terapiei VHC*

*e) Pacienţii cu hepatocarcinom şi infecţie cronică VHC fără ciroză hepatică eligibili pentru tratament potenţial curativ (rezecţie sau ablaţie) vor fi trataţi cu medicamente antivirale directe după finalizarea tratamentului pentru hepatocarcinom. Pacienţii cu hepatocarcinom şi infecţie cronică VHC listaţi pentru transplant hepatic pot fi trataţi antiviral înainte sau după transplantul hepatic cu medicamente pangenotipice sau medicamente genotip specifice, conform RCP produs.*

*f) Pacienţi cu afecţiuni maligne extrahepatice pot fi trataţi, după evaluare imagistică şi acordul specialistului oncolog/hematolog.*

***2. Evaluarea pre-terapeutică***

*a) Evaluarea fibrozei hepatice (în sistemul Metavir) se va efectua prin*

*- Testul de evaluare a fibrozei APRI (AST to Platelet Ratio Index)\*) sau*

*- Elastografie hepatică (Fibroscan sau alte determinări) sau*

*- Fibromax sau*

*- PBH*

*------------*

*\*) (În cazul în care APRI este peste 0,50 se recomandă evaluarea gradului de fibroză şi prin una din celelalte metode)*

*Vor fi luate în considerare şi determinările anterioare sau curente care arată absenţa fibrozei (F0) sau existenţa fibrozei F1 sau F2 sau F3 (PBH sau Fibroscan sau alte metode de elastografie hepatică sau Fibromax) dar nu mai vechi de 2 ani.*

*Gradul de fibroză hepatică se determină doar dacă medicul curant apreciază că este necesar pentru includerea corectă a pacientului în tratament şi alegerea schemei terapeutice şi a duratei optime a acesteia.*

*b) Determinarea cantitativă a ARN-VHC (ARN VHC peste limita de detecţie a laboratorului >/= 10 UI/ml sau >/= 12 UI/ml sau >/= 15 UI/ml). Tratamentul este indicat indiferent de valoarea ARN VHC (se ia în considerare şi o determinare anterioară (maxim 12 luni)*

*c) anticorpi anti HCV pozitivi. Poate fi luată în considerare şi o determinare anterioară.*

*d) Transaminazele serice (ALT, AST)*

*e) Hemograma*

*f) Creatinina serică (la pacienţii cu insuficienţă renală cronică este necesară şi rata de filtrare glomerulară);*

*g) Evaluarea şi înregistrarea corectă şi completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicaţiilor sau interacţiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor)*

*h) genotiparea (opţională) - poate fi efectuată la recomandarea medicului prescriptor, în funcţie de încadrarea pacientului într-o grupă de risc de a prezenta alt genotip decât 1B şi în funcţie de schema terapeutică ce urmează a fi recomandată*

*i) ecografie abdominală*

***3. Criterii de excludere/contraindicaţii***

*a) Comorbidităţile extra-hepatice severe care implică o durată de viaţă limitată*

*b) Contraindicaţiile medicamentoase specifice pentru opţiunea terapeutică aleasă: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor Harvoni, Epclusa, Maviret*

***4. Tratament cu una dintre următoarele opţiuni-posologie:***

*1.* ***Harvoni:*** *1 cp. pe zi cu sau fără alimente*

***sau***

*2.* ***Epclusa:*** *1 cp. pe zi cu sau fără alimente*

***sau***

*3.* ***Maviret:*** *3 cp. odată pe zi cu alimente*

***5. Durata tratamentului (săptămâni):***

*a) Pacienţii naivi.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| medicament |F0 - |F3, |F0 - |F3, |F0 - F3,|F0 - F3,|F0 - F3,|*

*| |F2, |gen. 1b|F2, |gen. |gen. |gen. 4 |gen. |*

*| |gen. 1b| |gen. 1a|1a |2 - 3 | |5 - 6 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Harvoni- | 8 | 8 | 8 | 8 |--------| 12 | 12 |*

*|genotip | | | | | | | |*

*|specific | | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Epclusa- | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |*

*|pangenotipic| | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Maviret- | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 |*

*|pangenotipic| | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*b) Pacienţii experimentaţi:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| medicament |F0 - |F3, |F0 - |F3, |F0 - F3,|F0 - F3,|F0 - F3,|*

*| |F2, |gen. 1b|F2, |gen. |gen. |gen. 4 |gen. |*

*| |gen. 1b| |gen. 1a|1a |2 - 3 | |5 - 6 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Harvoni- | 12 | 12 | 12 | 12 |--------| 12 | 12 |*

*|genotip | | | | | | | |*

*|specific | | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Epclusa- | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |*

*|pangenotipic| | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Maviret- | 8 | 8 | 8 | 8 | 8/16\*) | 8 | 8 |*

*|pangenotipic| | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*16) săptămâni doar pentru gen. 3*

***6. Monitorizarea tratamentului***

***În timpul tratamentului***

*Pacienţii cu infecţie ocultă VHB (Ag HBs negativ, Ac anti HBc pozitiv, Ac anti HBs negativ) vor fi monitorizaţi lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acţiune antivirală directă: ALT, AST (lunar).*

*Dacă pe parcursul monitorizării se constată creşterea transaminazelor, (sau lipsa de normalizare dacă anterior erau crescute) se va repeta Ag HBs şi DNA VHB. Dacă una dintre ele este pozitivă (indiferent de nivel) se începe tratamentul pentru VHB conform recomandărilor anterioare.*

***La terminarea tratamentului:*** *Transaminazele serice, Hemograma*

***La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului***

*Viremia cantitativă (RVS-12): ARN VHC*

***7. Criterii de evaluare a rezultatului terapiei***

*a)* ***Răspuns virusologic susţinut (RVS-12):***

*- ARN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului*

*b)* ***Eşec terapeutic:***

*- ARN-VHC detectabil, indiferent de nivelul de detecţie la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.*

***8. Prescriptori***

*Medicii în specialitatea gastroenterologie şi medicii în specialitatea boli infecţioase, aflaţi în relaţii contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Arad, Argeş, Bucureşti, Bacău, Bihor, Braşov, Cluj, Constanţa, Dolj, Galaţi, Iaşi, Mureş, Sibiu, Timiş, Suceava, Vâlcea şi CAS AOPSNAJ*

***II. PACIENŢII ADULŢI CU HEPATITĂ CRONICĂ HCV CU CIROZĂ COMPENSATĂ - scor Child-Pugh A***

***1. Criterii de includere***

*a) Pacienţi naivi (fără tratamente antivirale anterioare pe bază de peg-interferon) cu fibroză F4 (ciroză compensată Child-Pugh A).*

*b) Pacienţi experimentaţi (tratamente antivirale anterioare cu peg-interferon + Ribavirină) cu F4 (ciroză compensată Child-Pugh A).*

*c) Pacienţii cu coinfecţie VHC-HIV (tratamentul va fi recomandat şi monitorizat în centrele regionale HIV/SIDA de către medici specialişti boli infecţioase).*

*d) Pacienţii cu coinfecţie VHC-VHB*

*Pacienţii cu coinfecţie VHB confirmată la iniţierea tratamentului cu medicamente cu acţiune antivirală directă, - dacă pacientul îndeplineşte criteriile de terapie VHB (conform protocol CNAS/MS), se începe concomitent şi tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB utilizându-se aceleaşi criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv dar nu întruneşte criteriile standard de tratament VHB, trebuie tratat cu analogi nucleozidici/nucleotidici în dozele standard pentru VHB pe parcursul terapiei anti VHC plus încă 12 săptămâni după finalizarea terapiei VHC.*

*e) Pacienţii cu hepatocarcinom şi infecţie cronică VHC cu ciroză hepatică compensată eligibili pentru tratament potenţial curativ (rezecţie sau ablaţie) vor fi trataţi cu medicamente antivirale directe după finalizarea tratamentului pentru hepatocarcinom. Pacienţii cu hepatocarcinom şi infecţie cronică VHC listaţi pentru transplant hepatic pot fi trataţi antiviral înainte sau după transplantul hepatic cu medicamente pangenotipice sau medicamente genotip specifice, conform RCP produs.*

*f) Pacienţii cu afecţiuni maligne extrahepatice pot fi trataţi, după evaluare imagistică şi acordul specialistului oncolog/hematolog.*

***2. Evaluarea pre-terapeutică***

*a) Evaluarea fibrozei hepatice (în sistemul Metavir) se va efectua prin:*

*- Testul de evaluare a fibrozei APRI (AST to Platelet Ratio Index)\*) sau*

*- Elastografie hepatică (Fibroscan sau alte determinări) sau*

*- Fibromax sau*

*- PBH*

*------------*

*\*) (În cazul în care APRI este peste 0,50 se recomandă evaluarea gradului de fibroză şi prin una din celelalte metode)*

*Vor fi luate în considerare şi determinările anterioare sau curente care arată existenţa fibrozei F4 (PBH sau Fibroscan sau alte metode de elastografie hepatică sau Fibromax) dar nu mai vechi de 2 ani.*

*Atunci când ciroza este evidentă (clinic, imagistic) sau sunt prezente semnele hipertensiunii portale (varice esofagiene) - evaluarea gradului fibrozei nu mai este necesară.*

*b) ARN-VHC (peste limita de detecţie a laboratorului >/= 10 UI/ml sau >/= 12 UI/ml sau >/= 15 UI/ml) - indiferent de valoare. (se ia în considerare şi o determinare anterioară (maxim 12 luni)*

*c) anticorpi anti HCV pozitivi. Poate fi luată în considerare şi o determinare anterioară.*

*d) Transaminazele serice (ALT, AST) - indiferent de valoare*

*e) Hemograma*

*f) Albumina serică*

*g) Bilirubina*

*h) TP (INR)*

*i) Alfa-fetoproteina; în cazul în care nivelul seric al AFP depăşeşte 50 ng/ml, se recomandă examen CT sau IRM abdomen cu substanţă de contrast i.v. pentru excluderea hepatocarcinomului*

*j) Creatinina serică (la pacienţii cu insuficienţă renală cronică este necesară şi rata de filtrare glomerulară);*

*k) Ecografia abdominală (suspiciunea de HCC impune CT şi/sau RMN cu substanţă de contrast)*

*l) Endoscopia digestivă superioară (varice esofagiene, risc de sângerare, gastropatie portal-hipertensivă)*

*m) Bolile asociate (pulmonare, cardiace, renale etc.) impun consultarea şi evaluarea contraindicaţiilor din punct de vedere al specialităţii respective pentru introducerea tratamentului antiviral.*

*n) Evaluarea şi înregistrarea corectă şi completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicaţiilor sau interacţiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor sau http://www.hepdruginteractions.org).*

*o) genotiparea (opţională) - poate fi efectuată la recomandarea medicului prescriptor, în funcţie de încadrarea pacientului într-o grupă de risc de a prezenta alt genotip decât 1 B şi* ***în funcţie de schema terapeutică ce urmează a fi recomandată****.*

***3. Criterii de excludere/contraindicaţii***

*a) Cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă, encefalopatie hepatică, peritonită bacteriană spontană, sindrom hepato-renal) actual sau în antecedente, scorul Child-Pugh > 6 puncte*

*b) Comorbidităţile extra-hepatice care implică o durată de viaţă limitată*

*c) Contraindicaţiile medicamentoase specifice pentru opţiunea terapeutică aleasă: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor Harvoni, Epclusa, Maviret*

***4. Tratament cu una dintre următoarele opţiuni-posologie:***

*1.* ***Harvoni:*** *1 cp pe zi cu sau fără alimente*

***sau***

*2.* ***Epclusa:*** *1 cp zi cu sau fără alimente*

***sau***

*3.* ***Maviret:*** *3 cp odată pe zi cu alimente*

***5. Durata tratamentului (săptămâni):***

*a) Pacienţii naivi*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| medicament | Gen. 1b | Gen. 1a |Gen. 2 - 3| Gen. 4 |Gen. 5 - 6|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Harvoni- | 12 | 12 | 24\*) | 12 | 12 |*

*|genotip | | | | | |*

*|specific\*\*) | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Epclusa- | 12 | 12 | 12\*\*\*) | 12 | 12 |*

*|pangenotipic | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Maviret- | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 |*

*|pangenotipic | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*) doar pentru gen. 3 în asociere cu Ribavirina*

*\*\*) Asocierea Ribavirinei la tratamentul cu Harvoni 12 săptămâni va fi decisă de medicul curant în funcţie de starea clinică a pacientului şi conform ghidurilor internaţionale de tratament a infecţiei cu VHC*

*\*\*\*) Se poate lua în considerare adăugarea Ribavirinei la pacienţii cu genotip 3. La utilizarea în asociere cu ribavirină, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul prescris.*

*b) Pacienţii experimentaţi:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| medicament | Gen. 1b | Gen. 1a | Gen. 2 - 3| Gen. 4 |Gen. 5 - 6|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Harvoni- | 12 | 12 | 24\*) | 12 | 12 |*

*|genotip | | | | | |*

*|specific\*\*) | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Epclusa- | 12 | 12 | 12\*\*\*\*) | 12 | 12 |*

*|pangenotipic | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Maviret- | 12 | 12 | 12/16\*\*\*) | 12 | 12 |*

*|pangenotipic | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*) doar pentru gen. 3 în asociere cu Ribavirina*

*\*\*) Asocierea Ribavirinei la tratamentul cu Harvoni 12 săptămâni va fi decisă de medicul curant în funcţie de starea clinică a pacientului şi conform ghidurilor internaţionale de tratament a infecţiei cu VHC*

*\*\*\*) 16 săptămâni doar pentru gen. 3*

*\*\*\*\*) Se poate lua în considerare adăugarea Ribavirinei la pacienţii cu genotip 3. La utilizarea în asociere cu ribavirină, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul prescris*

***6. Monitorizarea tratamentului***

***În timpul tratamentului***

*Pacienţii cu infecţie ocultă VHB (Ag HBs negativ, Ac anti HBc pozitiv, Ac anti HBs negativ) vor fi monitorizaţi lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acţiune antivirală directă: ALT, AST lunar. Dacă pe parcursul monitorizării se constată creşterea transaminazelor (sau lipsa de normalizare dacă anterior erau crescute), se va repeta Ag HBs şi DNA VHB. Dacă una dintre ele este pozitivă (indiferent de nivel) se începe tratamentul pentru VHB conform recomandărilor anterioare.*

***La sfârşitul tratamentului (săptămâna 12)*** *evaluare biochimică: ALT, AST şi analizele pe baza căruia se calculează scorul Child (F4).*

***La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului:***

*Viremia cantitativă* ***(RVS-12):*** *ARN VHC*

***Notă****: Pacienţii cu ciroză compensată (F4) vor fi evaluaţi ulterior la fiecare 6 luni biochimic şi ecografic, conform recomandărilor ghidurilor de specialitate (riscul de decompensare, de HDS şi HCC deşi mai redus, se menţine)*

***7. Criterii de evaluare a rezultatului tratamentului***

*a)* ***Răspuns viral susţinut (RVS-12):***

*- ARN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului*

*b)* ***Eşec terapeutic:***

*- ARN-VHC detectabil, indiferent de nivelul de detecţie, la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.*

***8. Prescriptori***

*Medicii în specialitatea gastroenterologie şi medicii în specialitatea boli infecţioase, aflaţi în relaţii contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Arad, Argeş, Bucureşti, Bacău, Bihor, Braşov, Cluj, Constanţa, Dolj, Galaţi, Iaşi, Mureş, Sibiu, Timiş, Suceava, Vâlcea şi CAS AOPSNAJ*

***III. CATEGORII SPECIALE DE PACIENŢI ADULŢI INFECTAŢI CU VIRUSUL HEPATITIC C***

***A. Pacienţi cu ciroză hepatică decompensată (clasa Child B sau C) şi pacienţi cu ciroză hepatică compensată cu episoade de decompensare în antecedente***

***a) medicamente pangenotipice***

*- Epclusa 1 cp/zi, + RIBAVIRINA\*) 1000 mg/zi pentru greutate < 75 kg, respectiv 1200 mg/zi pentru greutate >/= 75 kg,* ***12 săptămâni***

***b) medicamente genotip specifice***

*- Harvoni 1 cp/zi, + RIBAVIRINA\*) 1000 mg/zi pentru greutate < 75 kg, respectiv 1200 mg/zi pentru greutate >/= 75 kg,* ***12 săptămâni***

*- Harvoni 1 cp/zi,* ***24 săptămâni*** *pentru pacienţii cu contraindicaţie la Ribavirina sau cu intoleranţă la Ribavirina*

*------------*

*\*) La pacienţii cu* ***scor Child C*** *se administrează iniţial RIBAVIRINĂ 600 mg/zi şi se creşte progresiv în acord cu toleranţa pacientului, conform RCP produs.*

***Notă****. Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical şi medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 şi 8 de la cap II.*

***B. Pacienţi cu infecţie cronică VHC şi afectare renală severă (eGFR < 30 ml/min/1.73 m2) şi cei hemodializaţi***

***B.1. Pacienţi cu hepatită cronică VHC fibroză F0 - F3 sau ciroză compensată şi afectare renală severă (eGFR < 30 ml/min/1.73 m2) şi cei hemodializaţi***

***a) medicamente pangenotipice***

*- Maviret fără ajustarea dozei şi posologiei prevăzută la cap. I pct. 4 şi 5 şi cap. II pct. 4 şi 5*

*- Epclusa fară ajustarea dozei şi posologiei prevăzută la cap. I pct. 4 şi 5 şi cap. II pct. 4 şi 5, doar în situaţia în care nu sunt disponibile alte opţiuni de tratament relevante*

***b) medicamente genotip specifice***

*- Harvoni poate fi utilizată la această categorie de pacienţi fără ajustarea dozei şi posologiei prevăzută la cap. I pct. 4 şi 5 şi cap. II pct. 4 şi 5, doar în situaţia în care nu sunt disponibile alte opţiuni de tratament relevante*

***B.2. Pacienţi cu ciroză hepatică decompensată (clasa Child Pugh B sau C) şi afectare renală severă (eGFR < 30 ml/min/1.73 m2) şi cei hemodializaţi***

***Medicamente pangenotipice***

*- Epclusa fără ajustarea dozei şi posologiei prevăzută la cap. I pct. 4 şi 5 şi cap II. pct. 4 şi 5*

*Nota. La pacienţii cu afectare renală severă (inclusiv hemodializa) care necesită administrare de Ribavirina, se va consulta RCP-ul pentru Ribavirina pentru informaţiile privind ajustarea dozei.*

*Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical şi medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 şi 8 de la cap. I sau cap. II, după caz, cu precizarea faptului că,* ***iniţierea şi monitorizarea tratamentului include efectuarea lunară a clearance-ului la creatinină, indiferent de regimul terapeutic****, şi după caz, medicul prescriptor poate recurge la consultul nefrologic dacă situaţia o impune, având în vedere contraindicaţiile şi interacţiunile medicamentoase potenţiale.*

***C. Pacienţi cu transplant hepatic***

***a) medicamente pangenotipice***

*-* ***Epclusa:***

*• 1 cp/zi,* ***12 săptămâni*** *(F0 - F3 + ciroză compensată - scor Child-Pugh A). Se poate lua în considerare adăugarea Ribavirinei la pacienţii cu genotip 3.*

*• 1 cp/zi, + RIBAVIRINA (se va consulta RCP-ul pentru Ribavirina pentru informaţiile privind doza),* ***12 săptămâni*** *(ciroză hepatică decompensată - clasa Child B sau C)*

*-* ***Maviret*** *- 3 cp/zi,* ***12 săptămâni*** *(F0 - F3 + ciroză compensată - scor Child-Pugh A). Trebuie luată în considerare o durată a tratamentului de 16 săptămâni la pacienţii experimentaţi, cu genotip 3*

***b) medicamente genotip specifice***

*-* ***Harvoni:***

*• 1 cp/zi,* ***12 săptămâni (****F0 - F3 + ciroză compensată - scor Child-Pugh A) ± RIBAVIRINA. Asocierea Ribavirinei la tratamentul cu Harvoni 12 săptămâni va fi decisă de medicul curant în funcţie de starea clinică a pacientului şi conform ghidurilor internaţionale de tratament a infecţiei cu VHC*

*• 1 cp/zi + RIBAVIRINA (se va consulta RCP-ul pentru Ribavirina pentru informaţiile privind doza),* ***12 săptămâni (ciroză hepatică decompensată - clasa Child B sau C)***

*• 1 cp/zi,* ***24 săptămâni*** *pentru pacienţii cu contraindicaţie la Ribavirina sau cu intoleranţă la Ribavirina*

***Notă****. Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical şi medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 şi 8 de la cap. I sau cap. II, după caz cu precizarea faptului că, monitorizarea pacientului se va face de medicul prescriptor împreună cu medicul curant din centrul care se ocupă de monitorizarea post-transplant.*

***D. Pacienţi cu transplant renal***

***Medicamente pangenotipice***

*-* ***Maviret 3 cp/zi, 12 săptămâni*** *(F0 - F3 + ciroză compensată - scor Child-Pugh A). Trebuie luată în considerare o durată a tratamentului de* ***16 săptămâni*** *la pacienţii experimentaţi cu genotip 3.*

***Notă****. Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical şi medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 şi 8 de la cap. I sau cap. II, după caz cu precizarea faptului că, monitorizarea pacientului se va face de medicul prescriptor împreună cu medicul curant din centrul care se ocupă de monitorizarea post-transplant.*

***E. Pacienţi Reinfectaţi***

*Reinfecţia cu VHC se defineşte ca reapariţia ARN VHC la peste 24 de săptămâni de la obţinerea RVS (ARN VHC nedetectabil la 12 săptămâni după terminarea oricărui tip de tratament antiviral cu antivirale directe sau bazat pe Peg-IFN).*

*Reinfecţia este întâlnită la următoarele categorii de persoane cu risc crescut:*

*- utilizatorii de droguri intravenoase,*

*- pacienţii HIV pozitivi,*

*- persoanele care au contacte sexuale cu parteneri multipli, necunoscuţi sau contacte sexuale neprotejate (în special bărbaţii care au contacte sexuale cu alţi bărbaţi)*

*- persoane cu expuneri nosocomiale (după transfuzii, intervenţii chirurgicale, intervenţii dentare sângerânde, hemodializă, proceduri medicale ce implică utilizarea acelor),*

*- utilizarea aceluiaşi instrumentar pt. diverse proceduri nonmedicale - (ex. piercing, tatuaje, manichiură),*

*- persoane cu risc profesional (personalul medical, pompieri, poliţişti etc.),*

*- persoane instituţionalizate (ex. deţinuţi)*

*Având în vedere importanţa profilaxiei reinfecţiei, medicii prescriptori vor informa pacienţii de la momentul primei terapii antivirale asupra riscului de reinfecţie, ca şi asupra mijloacelor de prevenire a reinfectării în funcţie de categoria de risc la care aceştia se încadrează, pacientul luând la cunoştinţă prin semnarea consimţământului informat.*

*Persoanele încadrate în aceste categorii cu reinfecţie VHC documentată de medicul curant (ARN VHC detectabil la peste 24 de săptămâni de la obţinerea RVS) au indicaţie de retratament. Retratamentul se va efectua cu medicaţie pangenotipică conform recomandărilor din protocol (evaluare pre-terapeutică, posologie, durată tratament, monitorizare şi criterii de evaluare a rezultatului medical).*

***IV. Categorii de pacienţi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 12 şi < 18 ani cu infecţie cu VHC eligibili***

***1. Pacienţii cu fibroză F0 - F3***

*a. naivi la interferon + ribavirina, genotip 1B,*

*Harvoni 1 cp/zi,* ***8 săptămâni***

*Maviret 3 cp/zi* ***8 săptămâni***

*b. naivi la interferon + ribavirina, oricare alt genotip în afară de genotipul 1B*

*Harvoni 1 cp/zi* ***12 săptămâni***

*Maviret 3 cp/zi* ***8 săptămâni***

*c. experimentaţi la interferon + ribavirina oricare genotip în afară de genotipul 3*

*Harvoni 1 cp/zi* ***12 săptămâni***

*Maviret 3 cp/zi* ***8 săptămâni***

*d. experimentaţi la interferon + ribavirina genotip 3*

*Harvoni 1 cp/zi,* ***12 săptămâni***

*Maviret 3 cp/zi* ***16 săptămâni***

***2. Pacienţii cu ciroză hepatică compensată scor Child A***

*a. naivi la interferon + ribavirina, indiferent de genotip,*

*Harvoni 1 cp/zi,* ***12 săptămâni***

*Maviret 3 cp/zi* ***8 săptămâni***

*b. experimentaţi la interferon + ribavirina oricare genotip în afară de genotipul 3*

*Harvoni 1 cp/zi,* ***12 săptămâni***

*Maviret 3 cp/zi* ***12 săptămâni***

*c. experimentaţi la interferon + ribavirina genotip 3*

*Harvoni 1 cp/zi,* ***12 săptămâni***

*Maviret 3 cp/zi* ***16 săptămâni***

***3. Pacienţii infectaţi VHC posttransplant hepatic****,*

*Harvoni 1 cp/zi* ***12 săptămâni***

*Maviret 3 cp/zi* ***12 săptămâni*** *la orice genotip cu excepţia genotipului 3*

*Maviret 3 cp/zi* ***16 săptămâni*** *la prezenţa genotipului 3*

*Genotiparea rămâne o decizie a medicului prescriptor şi ţine cont de factorii de risc asociaţi infecţiei VHC.*

***Notă***

*1. Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului şi criteriile de evaluare a rezultatului medical sunt conform pct. 2, 6 şi 7 de la cap. I sau II*

*2. Contraindicaţiile specifice pentru pacienţii pediatrici sunt legate de aprobarea tipului de medicaţie antivirală cu acţiune directă pentru vârsta pediatrică*

***PRESCRIPTORI***

*Medicii pediatri cu supraspecializare/competenţă/atestat în gastroenterologie pediatrică, medicii din specialitatea gastroenterologie pediatrică şi medicii din specialitatea boli infecţioase aflaţi în relaţii contractuale cu casele de asigurări de sănătate din judeţele Bucureşti, Bihor, Braşov, Cluj, Constanţa, Dolj, Galaţi, Iaşi, Mureş, Sibiu, Timiş şi CAS AOPSNAJ.*

**#M13**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 10 cod (L002G): SCLEROZA MULTIPLĂ - TRATAMENT IMUNOMODULATOR***

***I. Definirea afecţiunii:***

*Terapia imunomodulatoare a pacienţilor cu scleroză multiplă trebuie să se desfăşoare - aşa cum prevăd şi recomandările Ghidului European EAN/ECTRIMS 2018, numai în secţii de neurologie, respectiv neurologie pediatrică, în care medicii specialişti şi primari neurologi, respectiv neurologi pediatri, au competenţa şi experienţa necesară pentru diagnosticul, tratamentul, monitorizarea bolii şi controlul reacţiilor secundare în această patologie, aflate în unităţi medicale în care există dotările cu aparatura de investigaţii necesară realizării acestor activităţi specifice. Criteriile de acreditare ale acestor secţii de neurologie au fost elaborate, şi vor fi periodic revizuite şi adaptate cerinţelor ghidurilor internaţionale, de către Comisiile de Neurologie şi Neurologie Pediatrică ale Ministerului Sănătăţii. Se va avea în vedere ca aceste centre medicale să fie repartizate cât mai omogen pe întreg teritoriul ţării, şi să fie într-un număr suficient de mare pentru a-şi desfăşura activitatea în condiţii optime, iar pacienţii cu această afecţiune din orice parte a ţării să aibă acces cât mai facil la acestea.*

*Scleroza multiplă reprezintă cea mai invalidantă boală a adultului tânăr şi una dintre cele mai invalidante afecţiuni ale copilului, afectând un număr important de pacienţi la vârsta de maximă activitate socio-profesională, dar şi copii în perioada de dezvoltare având deci implicaţii socioeconomice semnificative dar şi determinând o alterare severă a calităţii vieţii acestor pacienţi. Scleroza multiplă este frecvent diagnosticată şi la copii, chiar de la vârsta de 2 ani. Singurul tratament modificator al evoluţiei bolii eficient aprobat în acest moment la pacienţii diagnosticaţi cu scleroză multiplă, pe plan intern şi internaţional, este cel imunomodulator pentru următoarele categorii de pacienţi:*

*• Sindromul clinic izolat (CIS);*

*• Forma cu recurenţe şi remisiuni;*

*• În stadiile iniţiale ale formei secundar progresive;*

*• Pentru recurenţele care pot să apară în formele progresive de boală;*

*• Forma primar progresivă (recent aprobată pe plan internaţional).*

*Acest tip de tratament este unul de prevenţie secundară a invalidităţii severe (fizice şi mintale) la pacienţii cu scleroză multiplă, deoarece pentru această afecţiune nu există în prezent un tratament curativ.*

*Studiile cost-eficienţă au evidenţiat în mod clar faptul că dacă tratamentul imunomodulator este introdus cât mai aproape de momentul debutului clinic al sclerozei multiple clinic definite sau de preferat în stadiul de eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp şi spaţiu ("sindrom clinic izolat" - CIS), cel puţin pentru interferonul beta 1b, interferonul beta 1a - atât pentru forma cu administrare i.m., cât şi s.c., pentru glatiramer acetat şi pentru teriflunomide, cheltuielile directe dar mai ales cheltuielile indirecte (în primul rând cele legate de tratamentul cu imunomodulatoare modificatoare ale evoluţiei bolii) sunt semnificativ mai mici decât dacă tratamentul se iniţiază în formele mai avansate de boală.*

*Studiile şi publicaţiile privind scleroza multiplă la copii au arătat beneficiul tratamentului imunomodulator la copiii cu scleroză multiplă dacă tratamentul este iniţiat precoce, din momentul diagnosticului, indiferent de vârstă, dar şi în stadiul de eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp şi spaţiu ("sindrom clinic izolat" - CIS), pentru interferonul beta 1a (de la 2 ani pentru formele cu administrare subcutanată (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rebif) şi interferonul beta 1b (de la 12 ani).*

*Iniţierea cât mai precoce a tratamentului imunomodulator la copii diagnosticaţi cu scleroză multiplă reduce rata recăderilor şi progresia bolii către acumularea disabilităţii, permiţând dezvoltarea psihomotorie normală/aproape normală a acestor copii diagnosticaţi la vârstă mică cu scleroză multiplă, şi implicit o calitate bună a vieţii.*

***II. Criteriile de includere a pacienţilor cu scleroză multiplă în tratamentul imunomodulator***

*• Diagnostic de certitudine de SM (SM formă clinic definită conform criteriilor McDonald revizuite în 2018), forma recurent-remisivă, forma recurent remisivă cu boala activă formă secundar progresivă sau forma primar progresivă (cu imunomodulatoare autorizate la înregistrare pentru fiecare formă de boală);*

*• Eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp şi spaţiu (sindromul clinic izolat - CIS) cu modificări IRM caracteristice de SM (ceea ce presupune excluderea altor afecţiuni care se pot manifesta asemănător clinic şi imagistic);*

*• Pacienţii cu scleroză multiplă sau sindrom clinic izolat care au fost incluşi în studii clinice aprobate oficial, cu medicamente imunomodulatoare, vor fi preluaţi în programul naţional de tratament la sfârşitul studiului, pentru continuarea tratamentului bolii.*

*• Pacienţii cu scleroză multiplă sau sindrom clinic izolat care au fost incluşi în studii clinice aprobate oficial, la sfârşitul studiului, sau pacienţii incluşi în alte programe de acces la terapie aprobate oficial sau terapii iniţiate în străinătate, cu medicamente imunomodulatoare, vor fi preluaţi în programul naţional de tratament pentru continuarea tratamentului bolii.*

***III. Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul imunomodulator sau contraindicaţii ale acestuia:***

*• Lipsa criteriilor de certitudine a diagnosticului de SM;*

*• Contraindicaţii determinate de comorbidităţi asociate:*

*- tulburări psihiatrice, în special depresia medie sau severă\*1);*

*\*1) În special pentru tratamentul imunomodulator care accentuează depresia, de exemplu interferonul beta (cu variantele beta 1a sau 1b); aceşti pacienţi pot beneficia de tratament cu glatiramer acetat, teriflunomida, natalizumab sau alţi agenţi cu mecanism de acţiune similar.*

*- afecţiuni hematologice grave, afecţiuni hepatice grave, neoplazii, insuficienţă renală severă, alte afecţiuni cu risc vital sau de agravare, incompatibile cu medicamentele imunomodulatoare indicate, infecţie HIV.*

*• Intoleranţa la unul dintre medicamentele imunomodulatoare;*

*• Contraindicaţii determinate de condiţii fiziologice\*2)*

*\*2) În situaţii speciale în care se consideră că beneficiul pentru mamă depăşeşte riscul pentru făt sau nou-născut, glatiramerul acetat 20 mg sau alte imunomodulatoare menţionate în Ghidul din 2018 al EAN/ECTRIMS ar putea fi administrate pe parcursul sarcinii şi alăptării, deoarece în conformitate cu RCP, nu au fost înregistrate date de toxicitate materno-fetală (ref. mai jos).*

*- sarcina în evoluţie (doar pentru unele imunomodulatoare, nu pentru toate, conform Ghidului EAN/ECTRIMS 2018 şi actualizărilor RCP pentru fiecare produs medicamentos - ref. mai jos);*

*- alăptarea (doar pentru unele imunomodulatoare, nu pentru toate, conform RCP produse).*

*• Imobilizare definitivă la pat (EDSS >/= 8);*

*• Lipsa anticorpilor protectivi pentru unii agenţi patogeni infecţioşi (anticorpi anti-HBs, anti-virus varicelo-zosterian, anti-virus rujeolos, anti-virus urlian, anti-virus rubeolic) în cazul doar al unora dintre imunomodulatoare în mod specific; în această din urmă situaţie medicamentele respective pot fi folosite după realizarea vaccinărilor specifice. În cazul vaccinării cu un vaccin cu virus viu sau virus viu atenuat, nu se va folosi o terapie cu un imunomodulator care produce limfopenie specifică sau non-specifică, pe durata vaccinării; aceste medicamente pot fi folosite după terminarea vaccinării şi stabilizarea efectelor acesteia.*

*• Pozitivitatea testului la Quantiferon pentru bacilul tuberculos impune consult de pneumoftiziologie; în cazul absenţei semnelor clinice şi radiologice de tuberculoză se va face tratament tuberculostatic timp de 6 luni (conform schemei indicate de către medicul specialist pneumoftiziolog), după care se poate iniţia tratamentul specific imunomodulator pentru scleroza multiplă.*

*• Refuzul pacientului de a accepta sau continua tratamentul;*

*• Nerespectarea repetată de către pacient a vizitelor obligatorii de monitorizare medicală.*

*• Vârsta sub 2 ani*

*Acest protocol terapeutic pentru România îşi însuşeşte în integralitatea lor RECOMANDĂRILE GHIDULUI EAN/ECTRIMS 2018 pentru cazurile de sarcină asociată sclerozei multiple:*

*Trebuie adus la cunoştinţa femeilor cu potenţial gestaţional că tratamentele imunomodulatoare pentru scleroza multiplă nu sunt recomandate pentru a fi utilizate în sarcină, cu excepţia cazurilor în care beneficiul clinic pentru mamă depăşeşte riscul pentru făt, evaluat de către medicul curant, în conformitate cu recomandările EAN/ECTRIMS şi RCP produs.*

*Pentru femeile care îşi planifică o sarcină, dacă există un risc crescut de recidivare a bolii, se recomandă folosirea interferonului-beta sau a glatiramerului acetat până la confirmarea sarcinii. În cazuri foarte specifice de boală activă, se poate lua în considerare continuarea acestor tratamente şi în cursul sarcinii. Interferon beta 1a poate fi utilizat în timpul sarcinii şi alăptării. Nu se anticipează efecte dăunătoare asupra nou-născuţilor/sugarilor alăptaţi.*

*Pentru femeile cu activitate crescută persistentă a bolii, recomandarea generală este de a amâna sarcina.*

*Pentru acele femei, care în pofida acestei recomandări, decid totuşi să aibă o sarcină sau au o sarcină neplanificată:*

*- se poate lua în considerare tratamentul cu natalizumab pe toată durata sarcinii, după o discuţie completă privind potenţialele implicaţii ale acestei decizii;*

*- tratamentul cu alemtuzumab poate fi o opţiune de alternativă terapeutică pentru sarcinile planificate în cazurile foarte active, dar cu obligativitatea de a avea un interval de minimum 4 luni de la ultima perfuzie cu alemtuzumab până la data concepţiei.*

***IV. Scheme terapeutice în tratamentul imunomodulator***

*Medicul curant poate alege de regulă (fiind şi excepţii detaliate mai jos) ca primă soluţie terapeutică, în funcţie de forma clinică de SM şi complianţa pacientului, următoarele medicamente de primă alegere: Interferon beta 1a cu administrare I.M., Interferon 1a cu administrare S.C. (cele două forme de Interferon 1a, sunt considerate două DCI diferite datorită caracteristicilor lor diferite farmacokinetice), Interferon beta 1b, Peginterferon beta 1a, Glatiramer acetat (sub formă de Copaxone sau alţi glatiramoizi, aceste medicamente nefiind însă interşanjabile deşi au acelaşi DCI, fiind medicamente complexe non-biologice care nu corespund criteriilor EMA şi FDA pentru definiţia genericelor), Teriflunomide, Dimethyl Fumarate sau în situaţii particulare (forme de boală active conform criteriilor clinice şi IRM din RCP pentru fiecare produs medicamentos), Natalizumab, Alemtuzumab, Fingolimod, Ocrelizumab, Siponimod.*

*Pentru vârsta pediatrică, medicul curant neurolog pediatru, poate utiliza de regulă (fiind şi excepţii detaliate mai jos) ca primă soluţie terapeutică, în funcţie de forma clinică de boală şi stadiul evolutiv şi în funcţie de stadiul de activitate al bolii, următoarele medicamente de primă alegere: Interferon beta 1a cu administrare I.M., Interferon beta 1a cu administrare S.C. (cele două forme de Interferon 1a, sunt considerate două DCI diferite datorită caracteristicilor lor diferite farmacokinetice), Interferon beta 1b, Glatiramer acetat (sub formă de Copaxone sau alţi glatiramoizi).*

*În situaţii particulare (forme de boală active conform criteriilor clinice şi IRM din RCP pentru fiecare produs medicamentos) se poate utiliza şi la copii Natalizumab, Teriflunomidum, Peginterferon beta 1a.*

*Tratamentul iniţiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie şi nu dezvoltă reacţii adverse sau eşec terapeutic care să impună oprirea/schimbarea terapiei.*

*Evaluarea răspunsului la tratament se face prin:*

*- examen clinic o dată la 6 luni (sau ori de câte ori evoluţia clinică o impune)*

*- evaluarea scorului EDSS anual (sau ori de câte ori evoluţia clinică o impune)*

*- evidenţa anuală a numărului de recăderi clinice*

*- examen IRM cerebral anual (cel puţin în primii 2 ani de tratament, apoi ori de câte ori există argumente medicale care să justifice medicaţia)*

*Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate recomanda continuarea, schimbarea sau întreruperea tratamentului administrat.*

***La pacienţii trataţi, cu evoluţie favorabilă stabilă şi fără reacţii adverse, nu este recomandată oprirea tratamentului, aceasta putând precipita reactivarea bolii.***

***V. Întreruperea temporară a tratamentului***

*În condiţiile unei sarcini programate, poate necesita ca regulă generală (de la care există şi excepţii - ref. mai jos), întreruperea tratamentului cu respectarea unor intervale de timp corespunzătoare farmacokineticii fiecărei molecule.*

*Pe lângă întreruperea tratamentului, la pacienţii cu Teriflunomide este necesară aplicarea unei proceduri de eliminare accelerată folosind colestiramină sau cărbune activ, cel puţin cu două luni înainte de concepţie.*

*În cazul unei sarcini neplanificate, procedura trebuie iniţiată imediat.*

***Eşecul tratamentului imunomodulator are următoarele semne:***

*- Pacientul are aceeaşi frecvenţă a recăderilor ca şi înainte de iniţierea terapiei actuale;*

*- Persistenţa activităţii bolii evidenţiată prin criterii de imagistică IRM;*

*- Agravarea dizabilităţii produse de boală sau a activităţii bolii (din punct de vedere clinic şi/sau imagistic - IRM), sub tratament;*

*- Agravarea treptată a dizabilităţii fără apariţia unui nou puseu, sau a unor semne imagistice (IRM) de activitate a bolii;*

*- Progresia continuă a dizabilităţii timp de un an, în absenţa puseelor şi semnelor IRM care nu răspund la medicaţia imunomodulatoare;*

*- Reacţii adverse severe.*

***În caz de eşec al tratamentului imunomodulator, se iau în considerare:***

*• Întreruperea tratamentului imunomodulator;*

*• Schimbarea medicamentului imunomodulator;*

*• Schimbarea tratamentului cu un medicament mai activ precum natalizumab în următoarele situaţii:*

*- sub tratament pacientul face cel puţin 1 recădere clinică iar examenul IRM cerebral şi spinal evidenţiază cel puţin 9 leziuni noi pe imaginile T2 sau cel puţin 1 leziune hipercaptantă pe parcursul unui an;*

*- boala are o progresie continuă sub tratamentul iniţial.*

*• Schimbarea cu un medicament mai activ precum alemtuzumab în următoarele condiţii:*

*- pacienţii care nu au răspuns adecvat la cel puţin o terapie modificatoare de boală (TMB), prezentând cel puţin un puseu în anul precedent în timpul tratamentului (cel puţin un puseu sub medicaţie la mai mult de 6 luni de la începerea tratamentului imunomodulator modificator de boală) şi cel puţin nouă (9) leziuni T2-hiperintense sau cel puţin o leziune hipercaptantă de contrast pozitivă la examenul IRM comparativ cu cea anterioară recentă.*

*• Asocierea altor medicamente simptomatice*

*• Asocierea corticoterapiei de scurtă durată*

*• Administrarea unui medicament imunosupresor*

***VI. Prescriptori:***

*Medicii din specialitatea neurologie din centrele nominalizate pentru derularea programului naţional al bolilor neurologice - scleroza multiplă.*

*Medicii din specialitatea neurologie pediatrică din centrele nominalizate pentru derularea programului naţional al bolilor neurologice - scleroza multiplă*

***CLASE DE MEDICAMENTE***

*•* ***Interferon beta 1b*** *(medicamentele biologice corespunzătoare comercializate aprobate în România pentru acest DCI sunt identice ca indicaţii, doze şi mod de administrare).*

***Indicaţii la iniţierea terapiei:***

*- Formele de scleroză multiplă cu recăderi şi remisiuni cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5;*

*- Sindromul clinic izolat (cu diagnostic de scleroză multiplă confirmat conform criteriilor internaţionale McDonald revizuite în 2018);*

*- Formele de scleroză multiplă secundar progresivă cu scor EDSS de până la 6.5.*

***Doze şi mod de administrare:***

*Flacoane de 1 ml a 250 micrograme (8 milioane UI/doză), 1 dată la 2 zile, subcutanat.*

*- La copii cu Scleroză Multiplă, începând cu vârsta de 12 ani se administrează flacoane de 250 micrograme, astfel: se va începe cu 1/4 flacon, primele 3 administrări, apoi 1/2 flacon, următoarele 3 administrări, 3/4 flacon următoarele 3 administrări, apoi 1 flacon sc la fiecare 2 zile.*

*•* ***Interferon beta 1a cu administrare intramusculară***

***Indicaţii la iniţierea terapiei:***

*- Formele de scleroză multiplă cu recăderi şi remisiuni cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5;*

*- Sindromul clinic izolat (cu diagnostic de scleroză multiplă confirmat conform criteriilor internaţionale McDonald revizuite în 2018);*

*- Această formă se poate administra la copii cu Scleroză Multiplă de la vârsta de 12 ani*

***Doze şi mod de administrare:***

*30 micrograme/doză, 1 dată pe săptămână, intramuscular*

*La copii, stabilirea treptată a dozelor folosind seringa preumplută poate fi realizată prin iniţierea tratamentului cu creşteri ale dozei cu 1/4 pe săptămână, ajungând la doza completă (30 micrograme/săptămână) la a patra săptămână.*

*Observaţie: prezintă uneori avantajul unei mai bune complianţe datorită frecvenţei mai rare de administrare, ceea ce recomandă această intervenţie în special pentru formele de debut ale bolii, la pacienţii foarte tineri.*

*•* ***Interferon beta 1a cu administrare subcutanată***

***Indicaţii la iniţierea terapiei:***

*- Formele de scleroză multiplă cu recăderi şi remisiuni cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5;*

*- Sindromul clinic izolat după primul puseu clinic de boală;*

*- Recăderile suprapuse uneia dintre formele cu evoluţie progresivă.*

*- Această formă se poate administra la copii cu Scleroză Multiplă, peste 2 ani, conform RCP (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebif-epar-product-information\_ro.pdf)*

***Doze şi mod de administrare:***

*- 44 micrograme/doză, de 3 ori pe săptămână, subcutanat.*

*- La pacienţii cu vârsta între 12 şi 18 ani, se se va administra: săpt. 1-2 - 8.8 micrograme/adm, de 3 ori/săptămână; săpt. 3-4 - 22 micrograme/adm, de 3 ori/săptămână; în continuare - 44 micrograme/adm, de 3 ori/săptămână.*

*- La pacienţii cu vârsta între 2 şi 11 ani (sub 12 ani), se recomandă folosirea formei de prezentare cartuşe, deoarece cu ajutorul dispozitivului special de injectare se poate seta doza administrată, pentru această vârstă ajungându-se până la doza de 22 micrograme/administrare. Se va administra astfel: săpt. 1-2 - 8 micrograme/administrare, de 3 ori/săptămână; săpt. 3-4 - 11 micrograme/administrare, de 3 ori/săptămână; în continuare - 22 micrograme/administrare, de 3 ori/săptămână.*

*•* ***Glatiramer acetat***

***Indicaţii la iniţierea terapiei:***

*- Formele de scleroză multiplă cu recăderi şi remisiuni cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5;*

*- Sindromul clinic izolat.*

*- Acest medicament se poate administra la copii cu Scleroză Multiplă, începând cu vârsta de 12 ani (https://www.anm.ro/\_/\_RCP/RCP\_12772\_29.11.19.pdf)*

***Doze şi mod de administrare*** *(cu aceleaşi indicaţii indiferent de medicamentul utilizat, în funcţie de preferinţă şi toleranţa pacientului):*

*- 20 mg/doză, o dată pe zi, subcutanat;*

*- 40 mg/doză, cu administrare s.c. 3 doze/săptămână.*

*- Ambele doze sunt utile, deoarece doza de 20 mg datorită prezintă efecte adverse mai reduse, în timp ce doza de 40 mg este preferată datorită modului mai rar de administrare.*

*- La copiii cu vârsta peste 12 ani dozele sunt la fel cu cele de la adult (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470149/)*

*Observaţii:*

*- Glatiramer acetat (GA) poate fi utilizat şi pentru pacienţii care sunt sub tratament cu interferon-beta la care eficacitatea acestuia începe să scadă din motive biologice şi medicale.*

*- Se poate recomanda acest medicament preferenţial pentru pacienţii la care există semne clinice şi imagistice de pierdere axonală şi atrofie cerebrală secundară, deoarece unele studii arată posibile efecte neuroprotectoare.*

*- Un medicament cu DCI glatiramer acetat, nu poate fi înlocuit automat (interschimbabil) cu un alt medicament cu acelaşi DCI (respectiv tot glatiramer acetat), deoarece aceste medicamente nu sunt generice între ele, fiind structural medicamente complexe non-biologice, care conform criteriilor EMA şi FDA de definire a genericelor nu se pot încadra în această categorie, iar echivalarea lor terapeutică se face după o metodologie diferită de cea legală pentru generice.*

*•* ***Peginterferon Beta 1-a***

***Indicaţii la iniţierea terapiei:***

*- Peginterferon - beta - 1a este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu scleroză multiplă formă recurent-remisivă.*

*- Peginterferon beta 1a, - de folosit ca linia a 2-a de tratament, la pacienţii pediatrici, începând cu vârsta de 10 ani, dacă nu au răspuns la tratament cu Interferon, GA, Natalizumab, după o analiză atentă beneficiu-risc. Administrarea la copii se va face NUMAI în Centrele de Expertiză de Boli Rare de Neurologie Pediatrică.*

***Doze şi mod de administrare***

*Peginterferon beta 1a se administrează subcutanat. Doza recomandată este de 125 micrograme o dată la 14 zile.*

*Pentru a limita reacţiile adverse se recomandă titrarea dozei administrate, astfel:*

*- În Ziua 1 (Ziua în care se administrează pentru prima dată medicamentul) se va administra o doză de 63 de micrograme.*

*- La distanţă de 14 zile (Ziua 15) se va administra o doză de 94 de micrograme.*

*- La distanţă de alte 14 zile (Ziua 29) se va administra o doză de 125 de micrograme.*

*- Ulterior se va administra Peginterferon - beta - 1a 125 micrograme/sc o dată la 14 zile.*

*Pentru a facilita titrarea dozei poate fi utilizat Pachetul de iniţiere a tratamentului cu Peginterferon - beta - 1a ce conţine 1 pen preumplut cu Peginterferon - beta - 1a 63 micrograme şi 1 pen preumplut cu Peginterferon - beta - 1a 94 micrograme.*

***Contraindicaţii şi precauţii***

*Peginterferon - beta - 1a este contraindicat pacienţilor cu hipersensibilitate cunoscută la Interferon beta sau la oricare dintre excipienţii asociaţi.*

*Siguranţa şi eficienţa Peginterferon - beta - 1a la populaţia cu vârste < 18 ani şi > 65 de ani nu este cunoscută.*

*Nu este necesară ajustarea dozei de Peginterferon - beta - 1a la pacienţii cu insuficienţă renală. Siguranţa administrării acestui medicament la pacienţii cu insuficienţă hepatică nu este cunoscută. Peginterferon - beta - 1a este inclus în categoria C de risc pentru administrarea pe parcursul sarcinii.*

***Măsuri necesare pentru limitarea efectelor adverse***

*Cele mai frecvente reacţii adverse ale Peginterferon - beta - 1a sunt reacţiile cutanate la locul injectării şi sindromul pseudo-gripal tranzitoriu manifestat prin febră, frison, mialgii, artralgii şi cefalee ce survin la câteva ore după administrare\*.*

*\* adaptat după: Kolb-Maurer et al. "An update on Peginterferon beta-1a Management în Multiple Sclerosis: results from an interdisciplinary Board of German and Austrian Neurologists and Dermatologists" - BMC Neurology - 2019, 19:130 şi RCP Peginterferon - beta - 1a)*

*Pentru a diminua riscul de apariţie a reacţiilor cutanate la locul injectării, se recomandă:*

*- Instruirea atentă a pacienţilor cu privire la tehnica de administrare a Peginterferon - beta - 1a*

*- Încălzirea soluţiei de Peginterferon - beta - 1a la temperatura ambientală înainte de administrare*

*- Injectarea subcutanată în regiuni tegumentare diferite la fiecare administrare*

*În cazul apariţiei eritemului la locul de injectare, se recomandă:*

*- Aplicarea de comprese reci cu ceai negru (efect antiinflamator local)*

*- Aplicarea de creme ce conţin Polidocanol 5% (efect de reducere a pruritului şi eritemului)*

*- În cazul apariţiei eczemelor severe sau a leziunilor îndurate pot fi administrare preparate topice cu corticosteroizi*

*În ceea ce priveşte sindromul pseudo-gripal, se recomandă:*

*- Informarea pacienţilor cu privire la posibilitatea apariţiei acestor manifestări clinice şi la medicamentele ce pot fi administrate pentru a reduce impactul şi severitatea acestor simptome.*

*- Titrarea dozei la iniţierea tratamentului de Peginterferon - beta - 1a conform recomandărilor de mai sus are de cele mai multe ori ca rezultat reducerea riscului de apariţie a acestor simptome.*

*- Administrarea profilactică sau concomitentă a medicamentelor cu efecte antiinflamatorii, analgezice şi antipiretice (Ex: Acetaminofen, Ibuprofen, Naproxen) poate preveni apariţia sau ameliora simptomele sindromului pseudo-gripal.*

***Explorări paraclinice necesare înainte de iniţierea tratamentului***

*- Analize de sânge: Hemoleucogramă, AST, ALT, GamaGT, Bilirubină, Creatinină, markeri de inflamaţie, TSH, test de sarcină (pentru pacienţii de sex feminin)*

*- Explorare imagistică prin rezonanţă magnetică (cerebrală/spinală): conform procedurilor obişnuite pentru diagnosticul sclerozei multiple*

***Explorări paraclinice necesare pentru monitorizarea pacienţilor***

*- Analize de sânge: Hemoleucogramă, AST, ALT, GamaGT, Bilirubină, Creatinină - la o lună de la iniţierea tratamentului cu Peginterferon - beta - 1a, ulterior o dată/3 luni pe parcursul primului an de tratament, ulterior o dată/6 - 12 luni în funcţie de particularităţile individuale ale pacientului.*

*- TSH - periodic*

*- Explorare imagistică prin rezonanţă magnetică (cerebrală/spinală): conform procedurilor obişnuite pentru managementul pacienţilor cu scleroză multiplă*

*•* ***Teriflunomidum***

***Indicaţii la iniţierea terapiei:***

*- Scleroză multiplă recurent-remisivă cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5 şi la pacienţii cu un singur eveniment clinic (CIS) la un pacient cu leziuni demielinizate diseminate în spaţiu şi timp evidenţiate prin IRM cerebral şi spinal;*

*- se poate folosi ca linia a 2-a de tratament, la pacienţii pediatrici, dacă nu au răspuns la tratament cu Interferon, GA, Natalizumab, după o analiză atentă beneficiu-risc*

***Doză şi mod de administrare:***

*14 mg/doză, o dată pe zi, oral.*

*La copii şi adolescenţi (cu vârsta de 10 ani şi peste), doza recomandată depinde de greutatea corporală (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information\_ro.pdf)*

*- Copii şi adolescenţi cu greutatea > 40 kg: 14 mg o dată pe zi.*

*- Copii şi adolescenţi cu greutatea </= 40 kg: 7 mg o dată pe zi.*

*- Copiii şi adolescenţii care ating o greutate corporală stabilă de peste 40 kg trebuie trecuţi la doza de 14 mg o dată pe zi.*

*- Comprimatele filmate pot fi administrate împreună cu sau fără alimente.*

*Observaţii:*

*- Nu este necesară o perioadă de aşteptare atunci când se iniţiază tratamentul cu teriflunomidum după administrarea de interferon beta sau acetat de glatiramer sau atunci când se începe tratamentul cu interferon beta sau cu acetat de glatiramer după cel cu teriflunomidum;*

*- Se recomandă precauţie atunci când se efectuează schimbarea de la tratamentul cu natalizumab la tratamentul cu teriflunomidum datorită timpului de înjumătăţire plasmatică prelungit al natalizumabului.*

*Înainte de începerea tratamentului cu teriflunomidum trebuie evaluate următoarele:*

*- Tensiunea arterială, alanin-aminotransferaza (ALT), glutamic-piruvat-transferaza (GPT) serice, hemoleucograma completă, inclusiv numărătoarea diferenţiată a leucocitelor şi a numărului de trombocite.*

*În timpul tratamentului cu teriflunomidă trebuie monitorizate următoarele:*

*- Tensiunea arterială, ALT, GPT; hemoleucograma completă trebuie efectuată pe baza semnelor şi simptomelor (ex. de infecţii) din timpul tratamentului.*

*Pentru procedura de eliminare accelerate (se foloseşte în cazul femeilor tratate cu teriflunomidă care intenţionează să rămână gravide):*

*- Se administrează colestiramină - 8 g de 3 ori pe zi, timp de 11 zile, sau se poate utiliza colestiramină 4 g de 3 ori pe zi, în cazul în care colestiramina în doza de 8 g nu este bine tolerată;*

*- Alternativ, se administrează pulbere de cărbune activat - 50 g la fiecare 12 ore, timp de 11 zile;*

*- Se vor verifica concentraţiile plasmatice prin două determinări repetate, la interval de 14 zile, şi se va respecta un interval de minim 1,5 luni între prima concentraţie plasmatică mai mică de 0,02 mg/l şi momentul unei concepţii planificate.*

*•* ***Natalizumab***

***Indicaţia terapeutică***

*Natalizumabum este indicat ca unic tratament de modificare a bolii la adulţii cu scleroză multiplă recidivantă remitentă (SMRR), foarte activă, pentru următoarele grupuri de pacienţi:*

*- Pacienţii cu boală extrem de activă, în ciuda unei cure complete şi adecvate de tratament cu cel puţin o terapie modificatoare a bolii (TMB) (pentru excepţii şi informaţii privind perioadele de eliminare\*, sau*

*- Pacienţii cu SMRR severă, cu evoluţie rapidă definită prin 2 sau mai multe recidive care produc invaliditate într-un an şi cu 1 sau mai multe leziuni evidenţiate cu gadoliniu la imagistică prin rezonanţă magnetică (IRM) craniană sau o creştere semnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu o IRM anterioară recentă.*

**#CIN**

***\**** *Sintagma "(pentru excepţii şi informaţii privind perioadele de eliminare" este incompletă şi conţine o paranteză deschisă care nu are corespondent într-o paranteză închisă, însă ea este reprodusă exact în forma în care a fost publicată la pagina 35 din Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 873 bis din 28 septembrie 2023.*

**#M13**

***Criterii de includere***

*Indicaţii la iniţierea terapiei:*

*- Medicament pentru cazurile foarte active de SM cu recăderi şi remisiuni la care unul dintre medicamentele de prima alegere (interferon-beta, glatiramer acetat sau teriflunomidum) nu a putut controla satisfăcător activitatea bolii, raportat la dinamica bolii (cel puţin 2 sau mai multe pusee care produc invaliditate într-un an şi cu una sau mai multe leziuni hipercaptante de contrast la IRM craniană sau cel puţin 9 leziuni noi pe imaginile T2 cu o IRM craniană recentă) şi nu la scorul EDSS.*

*- Poate fi folosit ca tratament imunomodulator de prima alegere în formele recurent remisive cu evoluţie rapidă (definită prin 2 sau mai multe recidive care produc invaliditate într-un an şi cu 1 sau mai multe leziuni captante de contrast evidenţiate la IRM craniană, sau o creştere semnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu o IRM anterioară recent).*

*- Copii cu Scleroză Multiplă, ca medicaţie de linia II-a, în cazuri speciale, selectate, care nu au răspuns la formele de interferon, foarte rar ca linia I de medicaţie (doar atunci când forma de boală este foarte activă de la debut, stadiu stabilit din punct de vedere clinic şi imagistic).*

***Doze şi mod de administrare:***

*- 300 mg/doză, o administrare la 4 săptămâni în perfuzie i.v. cu durată de 1 oră.*

*- 300 mg/doză, o administrare la 6 săptămâni în perfuzie i.v. cu durată de 1 oră.*

*- 300 mg/doză sc. sub forma a 2 injecţii de 150 mg la 30 min interval în locuri distincte de injectare*

*Într-o analiză retrospectivă, specificată în prealabil, din SUA, a pacienţilor anti-JCV pozitivi, aflaţi în tratament cu Tysabri administrat intravenos (registrul TOUCH), a fost comparat riscul de LMP între pacienţi trataţi cu dozele administrate în intervalele aprobate şi pacienţi trataţi cu dozele administrate în intervalele prelungite intervale de administrare medii de aproximativ 6 săptămâni*

*Analiza a demonstrat o reducere a riscului de LMP la pacienţii trataţi cu EID (rata riscului = 0,06, IÎ 95% al ratei riscului = între 0,01 şi 0,22).*

*2 seringi x 150 mg preumplute la 4 săptămâni, SC. Doza care se administrează este de 300 mg. Indicaţiile, precauţiile şi monitorizarea pacienţilor sunt superpozabile cu Natalizumab 300 mg administrare i.v. (vezi mai sus). A doua injecţie s.c. trebuie să fie administrată nu mai târziu de 30 de minute după prima injecţie; la o distanţă mai mare de 3 cm de locul de administrare a primei injecţii. Locurile de administrare ale injecţiei subcutanate sunt coapsa, abdomenul sau partea posterioară a braţului. Injecţia nu trebuie să fie administrată într-o zonă a corpului unde pielea prezintă orice fel de iritaţii, eritem, echimoze, infecţii sau cicatrici.*

*Administrarea trebuie să fie efectuată într-un serviciu medical avizat, iar pacienţii trebuie să fie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor timpurii de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP).*

*Pacienţii trebuie să fie supravegheaţi în timpul administrării injecţiilor şi timp de 1 oră ulterior pentru depistarea semnelor şi simptomelor reacţiilor la injectare, inclusiv a hipersensibilizării. Pacienţii neexpuşi anterior la natalizumab trebuie să fie supravegheaţi în timpul administrării injecţiilor subcutanate şi timp de 1 oră ulterior pentru depistarea semnelor şi simptomelor reacţiilor la injectare, inclusiv a hipersensibilizării, pentru primele 6 doze de natalizumab. Pentru pacienţii cărora li se administrează în prezent natalizumab şi li s-au administrat deja cel puţin 6 doze, timpul de observaţie de 1 oră după administrarea injecţiei poate fi redus sau eliminat pentru injecţiile subcutanate ulterioare, conform deciziei clinice, dacă pacienţii nu au prezentat nicio reacţie la injectare.*

*Orice schimbare a căii de administrare a medicamentului trebuie să fie efectuată la minimum 4 săptămâni de la administrarea dozei anterioare.*

*La copii doza este 3 - 5 mg/kg (maxim 300 mg/doză) o dată la 4 luni - în perfuzie iv (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470149/)*

***Contraindicaţii***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi.*

*- Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP).*

*- La pacienţii cu risc crescut de infecţii produse de germeni condiţionat patogeni, inclusiv pacienţii imunocompromişi (incluzându-i pe cei cărora li se administrează în mod curent tratamente imunosupresoare sau cei imunocompromişi prin tratamente anterioare).*

*- Asocierea cu alte TMB.*

*- Malignităţi active cunoscute, cu excepţia pacienţilor cu carcinom bazocelular cutanat.*

*Observaţii:*

*- Nevoia excluderii leucoencefalopatiei multifocale progresive la iniţierea tratamentului;*

*- Evaluarea indexului pentru anticorpii anti-virus JC înainte de iniţierea tratamentului, la 2 ani după iniţierea tratamentului, sau ori de câte ori situaţia clinică şi/sau imagistică o impune; la cei cu index iniţial mai mic de 1,5 care nu au utilizat anterior imunosupresoare, după ce ating o vechime de 2 ani a tratamentului, se va reevalua periodic la 6 luni acest parametru;*

*- Monitorizarea clinică, biologică şi imagistică pe întreaga durată a tratamentului pentru depistarea precoce a reacţiilor adverse grave ce impun întreruperea imediată a tratamentului:*

*• leucoencefalopatie multifocală progresivă;*

*• infecţii, în special cu germeni condiţionat patogeni;*

*• insuficienţă hepatică;*

*• reacţii de hipersensibilitate.*

*- Dacă o femeie devine gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, trebuie avută în vedere întreruperea medicamentului. O evaluare a raportului beneficiu/risc în cazul utilizării acestui medicament în timpul sarcinii trebuie să ia în considerare starea clinică a pacientei şi posibila revenire a activităţii bolii după oprirea medicamentului.*

*- După 2 ani, continuarea tratamentului trebuie avută în vedere numai după o reevaluare a potenţialului de beneficiu şi risc. Pacienţii trebuie să fie informaţi din nou cu privire la factorii de risc pentru LMP, cum sunt durata tratamentului, utilizarea unui medicament imunosupresor înainte de a li se administra medicamentul şi prezenţa de anticorpi anti-virusul John Cunningham (JCV).*

*- Orice schimbare a căii de administrare a medicamentului trebuie să fie efectuată la 4 săptămâni de la administrarea dozei anterioare.*

*- Acest medicament nu este recomandat pentru utilizare la pacienţii cu vârsta peste 65 de ani, datorită lipsei datelor în cazul acestei populaţii.*

*- Siguranţa şi eficacitatea acestui medicament în asociere cu alte imunosupresoare şi tratamente antineoplazice nu au fost pe deplin stabilite. Utilizarea simultană cu acest medicament a acestor medicamente poate creşte riscul de infecţii, inclusiv infecţii produse de microbi condiţionat patogeni şi este contraindicată.*

*- Dacă se ia decizia de a opri tratamentul cu natalizumab, medicul trebuie să fie conştient că natalizumab rămâne în sânge şi are efecte farmacodinamice (de exemplu, număr crescut al limfocitelor) timp de aproximativ 12 săptămâni după ultima doză. Începerea altor tratamente în acest interval determină expunerea concomitentă la natalizumab.*

*•* ***Alemtuzumabum***

*Observaţie: Intervenţie cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul naţional de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.*

***Indicaţii la iniţierea terapiei:***

*Pacienţii adulţi cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR), cu boală activă, definită prin caracteristici clinice şi/sau imagistice, respectiv:*

***1.*** *Pacienţi, netrataţi anterior (naivi), cu cel puţin două recăderi invalidate în ultimul an (cel puţin 2 pusee în ultimii doi ani din care cel puţin un puseu în ultimele 12 luni) şi cu cel puţin o leziune IRM - captantă de contrast pozitivă sau creşterea semnificativă a încărcăturii lezionale T2 comparativ cu un examen IRM anterior recent.*

***2.*** *Pacienţii care nu au răspuns adecvat la cel puţin o terapie modificatoare de boală, prezentând cel puţin un puseu în anul precedent, la mai mult de 6 luni de la începerea tratamentului imunomodulator modificator de boală şi cel puţin 9 leziuni T2 - hiperintense sau cel puţin o leziune captantă de contrast pozitivă la examenul IRM.*

***Doze şi mod de administrare:***

*Terapia este recomandată sub forma a 2 cicluri de tratament, cu o perioadă de urmărire a siguranţei la pacienţi, de la iniţierea tratamentului şi până la 48 de luni după ultima perfuzie.*

*Doza recomandată de alemtuzumab este de 12 mg pe zi, administrată în perfuzie intravenoasă pe parcursul a 2 cicluri iniţiale de tratament şi a unui număr de până la 2 cicluri suplimentare de tratament, dacă este necesar.*

*Terapia iniţială cu 2 cicluri de tratament:*

*- Primul ciclu de tratament: 12 mg pe zi, în 5 zile consecutive (doza totală de 60 mg)*

*- Al doilea ciclu de tratament: 12 mg pe zi, în 3 zile consecutive (doză totală de 36 mg), administrat la 12 luni după primul ciclu de tratament. Poate fi avută în vedere administrarea unui număr de până la două cicluri suplimentare de tratament, dacă este necesar:*

*- Al treilea sau al patrulea ciclu de tratament: 12 mg/zi, în 3 zile consecutive (doza totală de 36 mg), administrat la minimum 12 luni după ciclul de tratament anterior la pacienţii cu activitatea SM definită pe baza caracteristicilor clinice sau imagistice.*

*Observaţii:*

*- Pacienţii eligibili pentru tratament cu alemtuzumab necesită premedicaţie înaintea administrării şi tratament profilactic (vezi anexa nr. 1)*

*- La pacienţii cu SM trataţi recent cu beta-interferon şi/sau acetat de glatiramer, este necesară întreruperea tratamentului cu 28 de zile înainte de iniţierea tratamentului cu alemtuzumab; la pacienţii aflaţi anterior pe tratament cu teriflunomide se va recurge mai întâi la procedura de evacuare accelerată (v. mai sus) urmată de un interval liber de 28 zile, iar în cazul că procedura de evacuare accelerată a teriflunomidei nu este posibilă, se va lăsa un interval liber de minimum 1 lună între cele două terapii dacă nu există leucopenie, iar dacă există leucopenie se va aştepta până la normalizarea numărului de leucocite.*

*- Testele de laborator trebuie efectuate periodic, timp de până la 48 de luni după ultimul ciclu de tratament cu alemtuzumab, pentru a monitoriza apariţia semnelor precoce ale unei afecţiuni autoimune, inclusiv a purpurei trombocitopenice imune (PTI), tulburărilor tiroidiene sau rareori, a nefropatiilor (de exemplu boala cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară) (vezi anexa nr. 1).*

***Siguranţă:***

*Pacienţilor trataţi cu Alemtuzumab trebuie să li se înmâneze cardul de avertizare a pacientului şi ghidul pentru pacient, iar aceştia trebuie informaţi despre riscurile tratamentului cu acest medicament.*

*În data de 11 aprilie 2019, EMA a iniţiat o analiză a raportului beneficiu/risc pentru DCI*

*Alemtuzumabum în indicaţia aprobată. În perioada în care se desfăşoară această analiză:*

*- Tratamentul pacienţilor noi trebuie iniţiat numai la adulţi cu scleroză multiplă recurent remisivă foarte activă (SMRR) în ciuda tratamentului complet şi adecvat cu minimum două alte tratamente modificatoare ale evoluţiei bolii (DMT) sau la pacienţi adulţi cu SMRR foarte activă, la care toate celelalte DMT sunt contraindicate sau inadecvate din alte considerente.*

*- Pacienţii aflaţi în tratament cu alemtuzumab trebuie monitorizaţi din perspectiva semnelor vitale, incluzând măsurarea tensiunii arteriale, înainte de iniţierea tratamentului şi periodic pe parcursul administrării perfuziei cu alemtuzumab. Dacă sunt observate modificări semnificative clinic ale funcţiilor vitale, trebuie avută în vedere întreruperea administrării perfuziei şi instituirea unor măsuri suplimentare de monitorizare, inclusiv ECG.*

*- Funcţia hepatică trebuie evaluată înainte de iniţierea tratamentului şi pe parcursul acestuia.*

*- În cazul manifestărilor asociate cu leziuni hepatice sau în cazul altor reacţii mediate imun grave, tratamentul trebuie reluat numai după o analiză atentă.*

*- Pacienţii trebuie sfătuiţi să solicite imediat asistenţă medicală, dacă apar simptome la câteva zile după administrarea perfuziei sau manifestări clinice asociate cu leziuni hepatice.*

*•* ***Ocrelizumabum***

*Observaţie: Intervenţie cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul naţional de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.*

***Indicaţii terapeutice la iniţierea terapiei***

***1.*** *Tratamentul pacienţilor adulţi cu forme recurente de scleroză multiplă (SMR) cu boala activă definită prin caracteristici clinice sau imagistice care vizează pacienţi adulţi cu scleroză multiplă recurent-remisivă (RMS) cu boală activă care nu au primit anterior nicio terapie de modificare a bolii sau pacienţi adulţi trataţi anterior cu terapie de modificare a bolii a căror boală nu este foarte activă.*

***2.*** *Tratamentul pacienţilor adulţi cu scleroză multiplă primar progresivă (SMPP), incipientă în ceea ce priveşte durata bolii şi nivelul de dizabilitate şi cu caracteristici imagistice ale activităţii inflamatorii.*

***Doza recomandată***

*Tratamentul cu Ocrelizumabum trebuie iniţiat şi supravegheat de către un medic specialist cu experienţă în diagnosticarea şi tratamentul afecţiunilor neurologice, care are acces la suport medical adecvat pentru abordarea terapeutică a reacţiilor adverse severe, cum sunt reacţiile legate de administrarea perfuziei (RAP).*

*Premedicaţia pentru reacţiile asociale perfuziei*

*Următoarele două medicamente trebuie administrate înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum, pentru a reduce frecvenţa şi severitatea RAP:*

*- metilprednisolon (sau un echivalent) în doză de 100 mg, administrat intravenos cu aproximativ 30 minute înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum;*

*- antihistaminic, cu aproximativ 30 - 60 minute înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum; În plus, poate fi luată în considerare administrarea ca premedicaţie şi a unui antitermic (de exemplu paracetamol), cu aproximativ 30 - 60 minute înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum.*

***Doza iniţială***

*Doza iniţială de 600 mg se administrează sub forma a două perfuzii intravenoase separate; prima perfuzie cu doza de 300 mg, urmată după 2 săptămâni de a doua perfuzie cu doza de 300 mg.*

***Dozele ulterioare***

*Ulterior, dozele următoare de Ocrelizumabum se administrează sub forma unei singure perfuzii intravenoase cu doza de 600 mg, la interval de 6 luni. Prima doză ulterioară de 600 mg trebuie administrată la şase luni după prima perfuzie cu doza iniţială. Trebuie menţinut un interval de minim 5 luni între administrarea dozelor de Ocrelizumabum.*

*Observaţii:*

*Înainte de administrarea perfuziei:*

*- Abordarea terapeutică a reacţiilor adverse: trebuie să fie disponibile resurse adecvate pentru abordarea terapeutică a reacţiilor severe cum sunt reacţii asociate perfuziei (RAP) grave, reacţii de hipersensibilitate şi/sau reacţii anafilactice.*

*- Hipotensiunea arterială: ca simptom al RAP, poate apărea pe durata administrării perfuziei cu Ocrelizumab. Prin urmare, întreruperea temporară a tratamentului antihipertensiv trebuie luată în considerare cu 12 ore înainte şi pe durata administrării fiecărei perfuzii cu Ocrelizumab. Nu au fost incluşi în studii pacienţi cu antecedente de insuficienţă cardiacă congestivă (clasele III şi IV New York Heart Association).*

*- Premedicaţie: pacienţilor trebuie să li se administreze premedicaţie pentru a reduce frecvenţa şi severitatea RAP.*

*Pe durata administrării perfuziei:*

*La pacienţii care prezintă simptome pulmonare severe, cum sunt bronhospasm sau acutizare a astmului bronşic, trebuie luate următoarele măsuri:*

*- întreruperea imediată şi permanentă a perfuziei*

*- administrarea de tratament simptomatic*

*- monitorizarea pacientului până la remiterea simptomelor pulmonare, deoarece ameliorarea iniţială a simptomelor poate fi urmată de deteriorare.*

*Hipersensibilitatea poate fi dificil de diferenţiat de o RAP în ceea ce priveşte simptomele. Dacă se suspectează o reacţie de hipersensibilitate pe durata administrării perfuziei, perfuzia trebuie oprită imediat şi permanent.*

*După administrarea perfuziei:*

*- Pacienţii trataţi cu Ocrelizumab trebuie supravegheaţi pentru orice simptom de RAP timp de cel puţin o oră după terminarea perfuziei.*

*- Medicii trebuie să avertizeze pacienţii cu privire la faptul că o RAP poate apărea în interval de 24 ore de la perfuzie.*

*•* ***Fingolimodum***

*Observaţie: Intervenţie cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul naţional de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.*

***Condiţionare:*** *capsule de 0,25 mg; 0,5 mg*

***Indicaţie terapeutică***

*DCI Fingolimodum este indicat ca unic tratament de modificare a bolii pentru scleroză multiplă recidivantă - remitentă* ***extrem de activă la următoarele grupe de pacienţi adulţi şi pacienţi copii şi adolescenţi cu vârsta de 10 ani şi peste:***

*- Pacienţi cu boală extrem de activă în ciuda administrării unei scheme complete şi adecvate de tratament, cu cel puţin un tratament de modificare a bolii sau*

*- Pacienţi cu scleroză multiplă recidivantă-remitentă severă, cu evoluţie rapidă, definită de 2 sau mai multe recidive care implică dizabilitate într-un an şi 1 sau mai multe leziuni cu captare de Gadolinium la RMN cranian sau o creştere semnificativă a leziunilor T2, comparativ cu cel mai recent RMN.*

***Doza recomandată***

*Doza recomandată de Fingolimodum este de o capsulă 0,5 mg administrată oral o dată pe zi.*

*La pacienţi copii şi adolescenţi (cu vârsta de 10 ani şi peste), doza recomandată este dependentă de greutatea corporală a pacientului:*

*• Pacienţi copii şi adolescenţi cu greutate corporală </= 40 kg: o capsulă de 0,25 mg, administrată oral, o dată pe zi.*

*• Pacienţi copii şi adolescenţi cu greutate corporală > 40 kg: o capsulă de 0,5 mg, administrată oral, o dată pe zi.*

*• Pacienţii copii şi adolescenţi care încep tratamentul cu administrarea de capsule de 0,25 mg şi ulterior ating o greutate corporală stabilă de peste 40 kg trebuie să treacă la utilizarea de capsule de 0,5 mg.*

***Cerinţe privind monitorizarea pacienţilor la iniţierea tratamentului:***

*Înaintea administrării primei doze*

*- efectuarea unui EKG iniţial înainte de administrarea primei doze de Fingolimod.*

*- efectuarea unei măsurători a tensiunii arteriale înainte de administrarea primei doze de Fingolimod*

*- efectuarea unor analize de laborator a funcţiei hepatice (în decurs de 6 luni) înainte de începerea tratamentului;*

*- efectuarea unei examinări oftalmologice înainte de începerea tratamentului cu Fingolimod la pacienţii cu diabet zaharat sau cu antecedente de uveită.*

*Înainte de începerea tratamentului trebuie confirmat un rezultat negativ la testul de sarcină.*

*Într-un interval de maximum 6 ore după administrarea primei doze*

*- monitorizarea pacientului timp de 6 ore de la administrarea primei doze de Fingolimod pentru semne şi simptome ale bradicardiei, inclusiv verificări ale pulsului şi tensiunii arteriale la fiecare oră. Se recomandă monitorizarea continuă (în timp real) a EKG-ului;*

*- efectuarea unui EKG la sfârşitul perioadei de monitorizare de 6 ore.*

*Într-un interval de 6 până la 8 ore de la administrarea primei doze*

*- dacă, după intervalul de 6 ore, frecvenţa cardiacă atinge valoarea minimă de la administrarea primei doze, prelungiţi monitorizarea frecvenţei cardiace cu minim 2 ore şi până când frecvenţa cardiacă creşte din nou.*

***Recomandare pentru reiniţierea tratamentului cu Fingolimod după întreruperea acestuia:***

*Se recomandă aceeaşi urmărire după administrarea primei doze când tratamentul este întrerupt timp de:*

*- o zi sau mai mult în timpul primelor 2 săptămâni de tratament;*

*- peste 7 zile în săptămânile 3 şi 4 de tratament;*

*- peste 2 săptămâni după minimum 1 lună de tratament.*

*Dacă perioada de întrerupere a tratamentului este mai scurtă decât cele menţionate mai sus, tratamentul trebuie continuat cu doza următoare conform schemei de tratament.*

*Pacienţii copii şi adolescenţi care, crescând, depăşesc o greutate corporală stabilă de peste 40 kg şi trebuie să crească doza, când se face trecerea de la doza zilnică de 0,25 mg la cea de 0,5 mg, la administrarea primei doze se recomandă repetarea aceleiaşi urmăriri ca la iniţierea tratamentului.*

***Recomandare privind monitorizarea peste noapte după administrarea primei doze (sau dacă urmărirea după administrarea primei doze se aplică în timpul reiniţierii tratamentului):***

*- Prelungirea monitorizării frecvenţei cardiace cel puţin peste noapte într-o unitate medicală şi până la rezolvarea simptomelor la pacienţii care necesită tratament medicamentos în timpul monitorizării, la începutul/reiniţierea tratamentului. După a doua doză de Fingolimod, repetaţi urmărirea ca după administrarea primei doze;*

*- Prelungiţi monitorizarea frecvenţei cardiace cu minim o noapte într-o unitate medicală şi până la soluţionarea problemelor la pacienţii:*

*• cu bloc AV de gradul III care apare în orice moment;*

*• când, după intervalul de 6 ore, au loc:*

*- frecvenţa cardiacă < 45 bpm, < 55 bpm la pacienţii copii şi adolescenţi cu vârsta de 12 ani şi peste această vârstă sau < 60 bpm la pacienţii copii şi adolescenţi cu vârsta de 10 ani şi sub 12 ani;*

*- nou debut de bloc AV de gradul doi sau mai mare;*

*- interval QTc >/= 500 msec.*

*Monitorizarea funcţiei hepatice şi criteriile pentru întreruperea tratamentului pentru a reduce la minimum riscul afectării hepatice indusă medicamentos:*

*Monitorizarea hepatică: Trebuie efectuate analize ale funcţiei hepatice, inclusiv bilirubinemie, înainte de începerea tratamentului şi în lunile 1, 3, 6, 9 şi 12 în timpul administrării terapiei şi, ulterior, periodic, timp de până la 2 luni de la întreruperea administrării fingolimod.*

*- În absenţa simptomelor clinice, dacă valorile transaminazelor hepatice sunt:*

*- mai mari de 3 ori limita superioară a normalului (LSN), dar sub de 5 ori LSN, fără creşterea bilirubinemiei, trebuie instituită o monitorizare mai frecventă, incluzând bilirubinemie şi fosfatază alcalină.*

*- de minimum 5 ori LSN sau de minimum 3 ori LSN, în asociere cu orice creştere a bilirubinemiei, trebuie întreruptă administrarea fingolimod. Dacă valorile plasmatice revin la normal, poate fi reluată administrarea fingolimod pe baza unei atente evaluări a raportului beneficiu/risc privind pacientul.*

*- În prezenţa simptomelor clinice care sugerează o disfuncţie hepatică:*

*- valorile enzimelor hepatice şi ale bilirubinei trebuie verificate prompt şi administrarea fingolimod trebuie oprită, dacă se confirmă o afectare hepatică semnificativă.*

***Contraindicaţii***

*- Sindrom cunoscut de imunodeficienţă.*

*- Pacienţi cu risc crescut de apariţie a infecţiilor oportuniste, inclusiv pacienţi imunocompromişi (inclusiv pacienţi care, în prezent, administrează terapii imunosupresoare sau cei imunocompromişi de terapii anterioare).*

*- Infecţii active severe, infecţii cronice active (hepatită, tuberculoză).*

*- Neoplazii active cunoscute.*

*- Insuficienţă hepatică severă (Child-Pugh clasa C).*

*- În 6 luni anterioare, infarct miocardic (IM), angină pectorală instabilă, accident vascular cerebral/atac ischemic tranzitoriu (AIT), insuficienţă cardiacă decompensată (care necesită tratament în spital) sau insuficienţă cardiacă clasa III/IV conform New York Heart Association (NYHA).*

*- Aritmii cardiace severe care necesită tratament antiaritmic cu medicamente antiaritmice de clasa Ia sau III.*

*- Bloc atrioventricular (AV) de gradul II Mobitz tip II sau bloc AV de gradul III sau sindromul sinusului bolnav, dacă pacienţii nu au stimulator cardiac.*

*- Pacienţi cu interval iniţial QTc > 500 msec.*

*- Femei gravide şi femei cu potenţial fertil care nu utilizează contracepţie eficace;*

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

*•* ***Dimethyl Fumarate***

*Observaţie: Intervenţie cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul naţional de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.*

***Indicaţie terapeutică***

*Dimethyl Fumarate este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu scleroză multiplă forma recurent-remisivă.*

***Doza recomandată***

*Doza iniţială este de 120 mg de două ori pe zi. După 7 zile, doza trebuie crescută până la doza de întreţinere recomandată, de 240 mg de două ori pe zi.*

*Dacă un pacient omite o doză, nu trebuie administrată o doză dublă. Pacientul poate lua doza omisă numai dacă se lasă un interval de 4 ore între doze. În caz contrar, pacientul trebuie să aştepte până la următoarea doză programată.*

*Reducerea temporară a dozei la 120 mg de două ori pe zi poate determina scăderea incidenţei hiperemiei faciale şi a reacţiilor adverse gastrointestinale. În decurs de 1 lună trebuie reluată administrarea dozei de întreţinere recomandate, de 240 mg de două ori pe zi.*

*Dimethyl Fumarate trebuie administrat împreună cu alimente. În cazul acelor pacienţi care ar putea prezenta hiperemie facială tranzitorie sau reacţii adverse gastrointestinale, administrarea Dimethyl Fumarate împreună cu alimente ar putea îmbunătăţi tolerabilitatea.*

***Grupe speciale de pacienţi***

*Vârstnici*

*Studiile clinice efectuate cu Dimethyl Fumarate au avut o expunere limitată la pacienţii cu vârsta de 55 de ani şi peste şi nu au inclus un număr suficient de pacienţi cu vârsta de 65 de ani şi peste, pentru a stabili dacă răspunsul acestora este diferit faţă de cel al pacienţilor mai tineri. Având în vedere modul de acţiune al substanţei active, teoretic nu există motive pentru introducerea unor ajustări ale dozei la vârstnici.*

*Insuficienţă renală şi hepatică*

*Utilizarea Dimethyl Fumarate la pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică nu a fost studiată. Conform studiilor de farmacologie clinică, nu sunt necesare ajustări ale dozei. Trebuie procedat cu precauţie atunci când sunt trataţi pacienţi cu insuficienţă renală severă sau insuficienţă hepatică severă.*

***Contraindicaţii***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii produsului.*

*- La pacienţii trataţi cu Dimethyl Fumarate au fost raportate cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) în contextul limfopeniei uşoare (număr de limfocite >/= 0,8 x 109/l şi sub limita inferioară a valorilor normale); anterior, apariţia LMP a fost confirmată numai în contextul limfopeniei moderate până la severe.*

*- Dimethyl Fumarate este contraindicat la pacienţii cu LMP suspectată sau confirmată.*

*- Tratamentul cu Dimethyl Fumarate nu trebuie iniţiat la pacienţi cu limfopenie severă (număr de limfocite < 0,5 x 109/l).*

*- În situaţia în care numărul de limfocite este sub intervalul normal, înainte de iniţierea tratamentului cu Dimethyl Fumarate, trebuie efectuată o evaluare amănunţită a cauzelor posibile.*

*- Tratamentul cu Dimethyl Fumarate trebuie întrerupt la pacienţii cu limfopenie severă (număr de limfocite < 0,5 x 109/l) care persistă mai mult de 6 luni.*

*- În situaţia în care un pacient dezvoltă LMP, tratamentul cu Dimethyl Fumarate, trebuie oprit definitiv.*

*•* ***Cladribină***

*Observaţie: Intervenţie cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul naţional de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.*

***Indicaţie terapeutică***

*Cladribina este indicată pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu scleroză multiplă (SM) recurentă foarte activă, definită prin caracteristici clinice sau imagistice.*

***Doza recomandată***

*Doza cumulativă recomandată de cladribină este de 3,5 mg/kg greutate corporală pe parcursul a 2 ani, administrată într-un ciclu de tratament a 1,75 mg/kg pe an. Fiecare ciclu de tratament constă din 2 săptămâni de tratament, una la începutul primei luni şi una la începutul celei de-a doua luni a anului de tratament respectiv. Fiecare săptămână de tratament constă din 4 sau 5 zile în care pacientului i se administrează 10 mg sau 20 mg (unul sau două comprimate) sub forma unei doze zilnice unice, în funcţie de greutatea corporală.*

*După finalizarea celor 2 cicluri de tratament, nu mai este necesară continuarea tratamentului cu cladribină în anii 3 şi 4. Reînceperea tratamentului după anul 4 nu a fost studiată.*

*Doza de Cladribină se stabileşte la începutul fiecărei săptămâni din ciclul de tratament, în funcţie de greutatea pacientului.*

***Doza de Cladribină per săptămână de tratament, în funcţie de greutatea pacientului, în fiecare an de tratament***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Interval | Doza în mg (număr de comprimate de 10 mg) per săptămâna |*

*| de valori | de tratament |*

*| ale | |*

*| greutăţii | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| kg | Săptămâna 1 de tratament | Săptămâna 2 de tratament |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | doza | Ambalaje de | Doza | Ambalaje de |*

*| | | utilizat | | utilizat |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 40 până | 40 mg (4 | 1 cutie cu | 40 mg (4 | 1 cutie cu |*

*| la < 50 | comprimate)| 4 comprimate | comprimate)| 4 comprimate |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 50 până | 50 mg (5 | 1 cutie cu | 50 mg (5 | 1 cutie cu |*

*| la < 60 | comprimate)| 4 comprimate +| comprimate)| 4 comprimate +|*

*| | | 1 cutie cu | | 1 cutie cu |*

*| | | 1 comprimat | | 1 comprimat |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 60 până | 60 mg (6 | 1 cutie cu | 60 mg (6 | 1 cutie cu |*

*| la < 70 | comprimate)| 4 comprimate +| comprimate)| 4 comprimate +|*

*| | | 2 cutii cu | | 2 cutii cu |*

*| | | 1 comprimat | | 1 comprimat |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 70 până | 70 mg (7 | 1 cutie cu | 70 mg | 1 cutie cu |*

*| la < 80 | comprimate)| 4 comprimate +| comprimate)| 4 comprimate +|*

*| | | 3 cutii cu | \*) | 3 cutii cu |*

*| | | 1 comprimat | | 1 comprimat |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 80 până | 80 mg (8 | 2 cutii cu | 80 mg (8 | 2 cutii cu |*

*| la < 90 | comprimate)| 4 comprimate | comprimate)| 4 comprimate |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 90 până | 90 mg (9 | 2 cutii cu | 90 mg (9 | 2 cutii cu |*

*| la < 100 | comprimate)| 4 comprimate +| comprimate)| 4 comprimate +|*

*| | | 1 cutie cu | | 1 cutie cu |*

*| | | 1 comprimat | | 1 comprimat |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 100 până | 100 mg (10 | 2 cutii cu | 100 mg (10 | 2 cutii cu |*

*| la < 110 | comprimate)| 4 comprimate +| comprimate)| 4 comprimate +|*

*| | | 2 cutii cu | | 2 cutii cu |*

*| | | 1 comprimat | | 1 comprimat |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 110 şi | 100 mg (10 | 2 cutii cu | 100 mg (10 | 2 cutii cu |*

*| peste | comprimate)| 4 comprimate +| comprimate)| 4 comprimate +|*

*| | | 2 cutii cu | | 2 cutii cu |*

*| | | 1 comprimat | | 1 comprimat |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#CIN**

***\*)*** *Sintagma "70 mg comprimate)" este incompletă şi conţine o paranteză închisă care nu are corespondent într-o paranteză deschisă, însă ea este reprodusă exact în forma în care a fost publicată la pagina 45 din Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 873 bis din 28 septembrie 2023.*

**#M13**

***Distribuţia numărului total de comprimate per săptămână de tratament, în funcţie de zile***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Număr total | Ziua 1 | Ziua 2 | Ziua 3 | Ziua 4 | Ziua 5 |*

*| de comprimate/ | | | | | |*

*| săptămână | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 6 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 7 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 8 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 9 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 10 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Se recomandă ca dozele zilnice de cladribină din fiecare săptămână de tratament să fie luate la interval de 24 ore, la aproximativ aceeaşi oră în fiecare zi. Dacă o doză zilnică constă din două comprimate, ambele comprimate trebuie luate ca o doză unică.*

*O doză omisă nu trebuie luată împreună cu următoarea doză programată în ziua următoare. În cazul unei doze omise, pacientul trebuie să ia doza omisă în ziua următoare şi să prelungească numărul de zile din acea săptămână de tratament. Dacă sunt omise două doze consecutive, se aplică aceeaşi regulă şi numărul de zile din săptămâna de tratament se prelungeşte cu două zile.*

*Criterii pentru iniţierea şi continuarea tratamentului*

*Numărul de limfocite trebuie să fie:*

*- în limite normale înaintea iniţierii tratamentului cu cladribină în anul 1,*

*- cel puţin 800 celule/mm3 înaintea iniţierii tratamentului cu cladribină în anul 2.*

*Dacă este necesar, ciclul de tratament din anul 2 poate fi amânat timp de până la 6 luni pentru a permite recuperarea limfocitelor. Dacă această recuperare durează mai mult de 6 luni, pacientului nu trebuie să i se mai administreze cladribină. Distribuţia dozei totale pe o perioadă de 2 ani de tratament trebuie realizată conform RCP produs.*

***Grupe speciale de pacienţi***

*Insuficienţă renală*

*Nu s-au efectuat studii dedicate la pacienţi cu insuficienţă renală. La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance-ul creatininei 60 - 89 ml/min) nu este considerată necesară ajustarea dozei.*

*Siguranţa şi eficacitatea la pacienţii cu insuficienţă renală moderată sau severă nu au fost stabilite. Prin urmare, cladribina este contraindicată la aceşti pacienţi.*

*Insuficienţă hepatică*

*Nu s-au efectuat studii la pacienţi cu insuficienţă hepatică.*

*Cu toate că importanţa funcţiei hepatice pentru eliminarea cladribinei este considerată neglijabilă (vezi pct. 5.2), în absenţa datelor, utilizarea cladribinei nu este recomandată la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă (scorul Child-Pugh > 6).*

*Vârstnici*

*Studiile clinice cu cladribină administrată oral în SM nu au inclus pacienţi cu vârsta peste 65 ani; de aceea, nu se cunoaşte dacă aceştia răspund diferit faţă de pacienţii mai tineri. Se recomandă prudenţă dacă cladribina se utilizează la pacienţi vârstnici, luându-se în considerare frecvenţa potenţial mai mare a funcţiei hepatice sau renale reduse, bolile concomitente şi alte tratamente medicamentoase.*

***Contraindicaţii***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii produsului*

*- Infecţie cu virusul imunodeficienţei umane (HIV)*

*- Infecţie cronică activă (tuberculoză sau hepatită)*

*- Iniţierea tratamentului cu cladribină la pacienţii cu imunitate deprimată, incluzând pacienţii cărora li se administrează în prezent tratament imunosupresor sau mielosupresor*

*- Tumoare malignă activă*

*- Insuficienţă renală moderată sau severă (clearance-ul creatininei < 60 ml/min)*

*- Sarcină şi alăptare (sarcina trebuie exclusă înainte de iniţierea tratamentului în anii 1 şi 2 şi cel puţin 6 luni după ultima doză).*

*•* ***Siponimod***

***Indicaţie terapeutică***

*Siponimod este indicat pentru tratarea pacienţilor adulţi cu scleroză multiplă secundar progresivă (SPMS) - cu o progresie constatată pe o durată de minimum 6 luni demonstrată printr-o creştere a scorului EDSS de minimum 0,5 puncte în afara recurenţelor -, cu boală activă evidenţiată prin recidive sau caracteristici imagistice ale activităţii inflamatorii.*

***Doze şi mod de administrare***

*Înainte de începerea tratamentului, pacienţii trebuie să efectueze un test de genotipare pentru CYP2C9 pentru a li se stabili statusul de metabolizator CYP2C9 şi implicit doza de siponimod necesară pentru tratamentul de întreţinere. Siponimod nu trebuie utilizat la pacienţii cu genotip CYP2C9\*3\*3 (homozigoţi pentru genotipul CYP2C9\*3).*

*Siponimod se administrează oral, o dată pe zi, atât în perioada de iniţiere, cât şi în perioada de întreţinere.*

***Iniţierea tratamentului***

*Tratamentul trebuie iniţiat cu un pachet/kit de titrare pentru 5 zile.*

*Tratamentul se iniţiază cu doza de 0,25 mg siponimod o dată pe zi în zilele 1 şi 2, urmat de doza de 0,5 mg siponimod în ziua 3, apoi 0,75 mg siponimod în ziua 4 şi 1,25 mg siponimod în ziua 5. Dozele se administrează oral, o dată pe zi, dimineaţa, cu sau fără alimente*

*Siponimod nu trebuie utilizat la pacienţii cu genotip CYP2C9\*3\*3.*

***Schema de iniţiere a tratamentului cu siponimod***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Pachet/kit de | Doză siponimod | Număr de comprimate |*

*| titrare Ziua | | de 0,25 mg |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Ziua 1 | 0,25 mg | 1 comprimat |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Ziua 2 | 0,25 mg | 1 comprimat |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Ziua 3 | 0,5 mg | 2 comprimate |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Ziua 4 | 0,75 mg | 3 comprimate |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Ziua 5 | 1,25 mg | 5 comprimate |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Tratamentul de întreţinere***

*Doza de întreţinere se administrează începând cu ziua a 6-a de tratament.*

*Doza de siponimod recomandată pentru tratamentul de întreţinere este de 1 mg pe zi la pacienţii cu genotip CYP2C9\*2\*3 sau \*1\*3.*

*Doza de siponimod recomandată pentru tratamentul de întreţinere este de 2 mg pe zi la pacienţii cu toate celelalte genotipuri CYP2C9 (CYP2C9\*1\*1, CYP2C9\*1\*2, CYP2C9\*2\*2).*

***Doză(e) omisă(e)***

*Doză omisă în timpul perioadei de iniţiere a tratamentului*

*În primele 6 zile de tratament, dacă este omisă o doză de titrare într-o zi, tratamentul trebuie reînceput cu un nou pachet/kit de titrare.*

*Doză(e) omisă(e) după ziua 6*

*Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie administrată în următoarea zi, fără a dubla doza.*

*Dacă tratamentul de întreţinere este întrerupt timp de 4 sau mai multe doze zilnice consecutive, siponimod trebuie reînceput cu un nou pachet/kit de titrare.*

***Grupe speciale de pacienţi***

*Siponimod nu a fost studiat la pacienţii cu vârsta de 65 ani şi peste această vârstă.*

*Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienţii cu insuficienţă renală.*

*Siponimod nu trebuie utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (clasa C Child-Pugh).*

***Înainte de începerea tratamentului cu siponimod trebuie evaluate/efectuate*** *hemoleucograma completă, funcţia hepatică, consult dermatologic, consult oftalmologic (în cazul pacienţilor cu antecedente de diabet zaharat, uveită sau boală retiniană), electrocardiogramă (pacienţi cu bradicardie sinusală, antecedente de bloc AV de gradul I sau II [tip I Mobitz], antecendente de infarct miocardic sau antecendente de insuficienţă cardiacă NYHA clasa I şi II).*

*Pacienţii fără antecedente de varicelă confirmate de medic sau fără documentaţie care să ateste o schemă completă de vaccinare împotriva VZV trebuie testaţi pentru depistarea anticorpilor pentru VZV înainte de începerea administrării siponimod.*

*Se recomandă o schemă completă de vaccinare cu vaccin anti-varicelă la pacienţii fără anticorpi înainte de începerea tratamentului cu siponimod, după care începerea tratamentului trebuie amânată timp de 1 lună pentru a se permite obţinerea unui efect complet al vaccinării.*

*Începerea tratamentului trebuie amânată la pacienţii cu infecţii active severe până la rezolvarea acestora.*

*Se efectuează o evaluare oftalmologică înainte de iniţierea terapiei şi de evaluările de monitorizare în timpul administrării terapiei la pacienţii cu antecedente de diabet zaharat, uveită sau boală retiniană existentă/coexistentă. Se recomandă efectuarea unei evaluări oftalmologice la 3 - 4 luni de la începerea tratamentului cu siponimod. Se instruieşte pacientul să raporteze tulburările de vedere în orice moment în timpul administrării terapiei cu siponimod. Nu se va începe administrarea tratamentului cu siponimod la pacienţii cu edem macular înainte de rezolvarea acestuia.*

*Înainte de iniţierea tratamentului cu siponimod, se vor efectua analize ale funcţiei hepatice. Dacă, în timpul tratamentului cu siponimod, pacienţii dezvoltă simptome care sugerează o disfuncţie hepatică, se va solicita o evaluare a enzimelor hepatice. Se va întrerupe tratamentul dacă se confirmă o afectare hepatică semnificativă.*

*Se vor efectua examinări cutanate înainte de iniţierea tratamentului şi, ulterior, la intervale de 6 până la 12 luni.*

***Monitorizarea pe o perioadă de 6 ore de la administrarea primei doze de siponimod****, ca măsură de precauţie pentru depistarea de semne şi simptome ale bradicardiei, se efectuează la pacienţii cu următoarele afecţiuni cardiace:*

*- bradicardia sinusală (frecvenţă cardiacă < 55 bpm),*

*- antecedente de bloc AV de gradul I sau II [tip I Mobitz],*

*- antecedente de infarct miocardic sau*

*- antecedente de insuficienţă cardiacă (pacienţi cu NYHA clasele I şi II).*

*La aceşti pacienţi, se recomandă efectuarea unei electrocardiograme (EKG) înainte de administrarea dozei şi la sfârşitul perioadei de observaţie. Dacă apar bradiaritmie post-dozare sau simptome asociate conducerii cardiace sau dacă examenul EKG la 6 ore post-doză arată un nou debut de bloc AV de gradul II sau mai mare QTc >/= 500 msec, trebuie început un tratament adecvat şi monitorizarea trebuie continuată până la rezolvarea simptomelor/ameliorarea rezultatelor. Dacă este necesar tratament farmacologic, trebuie continuată monitorizarea peste noapte şi trebuie repetată monitorizarea la 6 ore după a doua doză.*

***Pe durata tratamentului cu siponimod trebuie monitorizate:*** *hemoleucograma, funcţia hepatică, tensiunea arterială. Se recomandă evaluare regulată dermatologică, oftalmologică (pacienţi selectaţi), cardiologică (pacienţi selectaţi). Se vor monitoriza atent toţi pacienţii pentru identificarea semnelor şi simptomelor infecţiilor, inclusiv reactivarea varicelei zoster, reactivarea altor infecţii virale, leucoencefalopatia multifocală progresivă (PML) şi alte infecţii oportuniste rare. Un număr absolut de limfocite < 0,2 x 109/l trebuie să determine scăderea dozei la 1 mg. Un număr absolut de limfocite confirmat < 0,2 x 109/l la un pacient căruia i s-a administrat deja siponimod 1 mg trebuie să determine întreruperea terapiei cu siponimod până când nivelul atinge valoarea de 0,6 x 109/l, moment când poate fi avută în vedere reînceperea administrării siponimod.*

***Administrarea concomitentă cu terapii antineoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare:*** *Terapiile antineoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare (inclusiv corticosteroizi) concomitente tratamentului cu siponimod trebuie administrate cu precauţie din cauza riscului apariţiei unor efecte aditive asupra sistemului imunitar pe durata unei astfel de terapii. Din cauza caracteristicilor şi duratei efectelor imunosupresoare ale alemtuzumab, nu se recomandă iniţierea tratamentului cu siponimod după alemtuzumab dacă beneficiile tratamentului nu depăşesc în mod clar riscurile pentru pacientul în cauză. Terapia cu siponimod se poate începe fără pauză după tratamentul cu interferon beta sau glatiramer acetat, dacă parametrii biologici sunt în limite normale.*

***Contraindicaţii:***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau alune, soia sau la oricare dintre excipienţi*

*- Sindrom imunodeficitar.*

*- Antecedente de leucoencefalopatie multifocală progresivă sau meningită criptococică.*

*- Neoplazii active.*

*- Insuficienţă hepatică severă (clasa C Child-Pugh).*

*- Pacienţi care, în ultimele 6 luni au prezentat infarct miocardic (IM), angină pectorală instabilă, accident vascular cerebral/accident vascular ischemic tranzitoriu (AIT), insuficienţă cardiacă decompensată (care necesită tratament în spital) sau insuficienţă cardiacă New York Heart Association (NYHA) clasa III/IV.*

*- Pacienţi cu antecedente de bloc atrioventricular (AV) bloc AV de gradul II de tip II Mobitz, bloc AV de gradul III, bloc cardiac sino-atrial sau sindromul sinusului bolnav, dacă aceştia nu au stimulator cardiac.*

*- Pacienţi homozigoţi pentru genotipul CYP2C9\*3 (CYP2C9\*3\*3).*

*- În timpul sarcinii şi la femeile cu potenţial fertil care nu utilizează metode contraceptive eficiente.*

***Tratament prealabil cu imunosupresoare sau imunomodulatoare:***

*Când se face trecerea de la un alt tratament de modificare a bolii, timpul de înjumătăţire plasmatică şi modul de acţiune ale celuilalt tratament trebuie avute în vedere pentru a se evita apariţia unei reacţii imunologice suplimentare în timp ce se reduce la minimum riscul reactivării bolii. Se recomandă efectuarea unei hemoleucograme înainte de iniţierea tratamentului cu siponimod pentru a se asigura că s-a remis orice reacţie imunologică a tratamentului anterior (adică citopenie). Din cauza caracteristicilor şi duratei efectelor imunosupresoare ale alemtuzumab descrise în informaţiile privind medicamentul, nu se recomandă iniţierea tratamentului cu siponimod după alemtuzumab. În general, administrarea siponimod poate fi începută imediat după întreruperea administrării beta interferonului sau glatiramer acetatului.*

***Oprirea tratamentului***

*Rar a fost raportată exacerbarea severă a bolii, inclusiv recidiva bolii, după întreruperea unui alt modulator al receptorilor S1P. Trebuie avută în vedere posibilitatea exacerbării severe a bolii după oprirea administrării siponimod. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru semne relevante ale unei posibile exacerbări sau revenirea activităţii intense a bolii la întreruperea definitivă a siponimod şi trebuie instituit tratament adecvat după cum este necesar. După oprirea terapiei cu siponimod, acesta rămâne în sânge timp de până la 10 zile. Începerea altor tratamente în acest interval va duce la expunerea concomitentă la siponimod. La vasta majoritate (90%) a pacienţilor cu SPMS, numărul de limfocite revine la normal în interval de 10 zile de la întreruperea tratamentului. Cu toate acestea, efectele farmacodinamice reziduale, cum sunt scăderea numărului de limfocite, pot persista timp de până la 3 - 4 săptămâni de la administrarea ultimei doze. Utilizarea imunosupresoarelor în această perioadă poate duce la un efect suplimentar asupra sistemului imunitar şi, prin urmare, trebuie procedat cu precauţie timp de 3 până la 4 săptămâni de la administrarea ultimei doze.*

***Vaccinarea:***

*Utilizarea vaccinurilor vii atenuate poate duce la un risc de infecţii şi, ca urmare, trebuie evitată în timpul tratamentului cu siponimod şi timp de până la 4 săptămâni de la tratament. În timpul tratamentului cu siponimod şi timp de 4 săptămâni după tratament, vaccinările pot fi mai puţin eficace.*

**#M13**

ANEXA 1

***Alemtuzumab - criterii de selecţie, pregătire, administrare şi monitorizare a tratamentului***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Înainte de iniţierea tratamentului cu | Calendar |*

*| alemtuzumab |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |Iniţial|Cu 6 |Cu 2 |*

*| | |săptămâni|săptămâni|*

*| | |înainte |înainte |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Teste de | • Pacienţii trebuie | X | | |*

*| screening | evaluaţi atât pentru | | | |*

*| recomandate:| infecţia tuberculoasă | | | |*

*| | activă, cât şi pentru | | | |*

*| | infecţia inactivă | | | |*

*| | (latentă), conform | | | |*

*| | ghidurilor locale. | | | |*

*| | • Trebuie avută în vedere | | | |*

*| | efectuarea unor teste de | | | |*

*| | screening pentru pacienţii| | | |*

*| | cu risc ridicat de | | | |*

*| | infecţie cu virusul | | | |*

*| | hepatitei B (VHB) şi/sau | | | |*

*| | cu virusul hepatitei C | | | |*

*| | (VHC). Este necesar să se | | | |*

*| | procedeze cu precauţie în | | | |*

*| | cazul în care se prescrie | | | |*

*| | alemtuzumab la pacienţi | | | |*

*| | identificaţi ca fiind | | | |*

*| | purtători de VHB şi/sau | | | |*

*| | VHC. | | | |*

*| | • Testul de screening | | | |*

*| | pentru Virusul Papiloma | | | |*

*| | uman (Human Papiloma Virus| | | |*

*| | - HPV) este recomandat | | | |*

*| | atât înainte de tratament,| | | |*

*| | cât şi anual după | | | |*

*| | încheierea tratamentului. | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Hemoleucograma completă cu formula | X | | |*

*| leucocitară | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Valorile creatininei serice | X | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Teste ale funcţiei tiroidiene, precum | X | | |*

*| concentraţia hormonului de stimulare | | | |*

*| tiroidiană (TSH) | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Examenul sumar de urină, inclusiv | X | | |*

*| examenul microscopic al sedimentului | | | |*

*| urinar | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Vaccinări: | • Se recomandă ca | | X | |*

*| | pacienţii să fi încheiat | | | |*

*| | imunizarea conform | | | |*

*| | cerinţelor locale. | | | |*

*| | • Trebuie avută în vedere | | | |*

*| | vaccinarea împotriva | | | |*

*| | virusului | | | |*

*| | varicelo-zosterian a | | | |*

*| | pacienţilor cu rezultate | | | |*

*| | negative la testarea | | | |*

*| | anticorpilor antivirali | | | |*

*| | înainte de iniţierea unui | | | |*

*| | ciclu de tratament cu | | | |*

*| | alemtuzumab | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Regimul | Se recomandă ca pacienţii | | | X |*

*| alimentar: | să evite consumul de carne| | | |*

*| | crudă sau insuficient | | | |*

*| | preparată termic, de | | | |*

*| | brânzeturi moi şi produse | | | |*

*| | lactate nepasteurizate | | | |*

*| | timp de două săptămâni | | | |*

*| | înainte | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Înainte de administrarea | Calendar |*

*| tratamentului cu Alemtuzumab |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |Ziua 1|Ziua 2|Ziua 3|La 30 |La 120|*

*| |trata-|trata-|trata-|zile |zile |*

*| |ment |ment |ment |post |post |*

*| | | | |trata-|trata-|*

*| | | | |ment |ment |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| Tratamentul | Cu puţin timp | X | X | X | | |*

*| prealabil | înainte de | | | | | |*

*| pentru | administrarea | | | | | |*

*| reacţii | Alemtuzumab, | | | | | |*

*| asociate cu | pacienţilor | | | | | |*

*| administrarea| trebuie să li se | | | | | |*

*| perfuziei | administreze | | | | | |*

*| | premedicaţie cu | | | | | |*

*| | corticosteroizi în| | | | | |*

*| | fiecare dintre | | | | | |*

*| | primele 3 zile ale| | | | | |*

*| | oricărui ciclu de | | | | | |*

*| | tratament (1000 mg| | | | | |*

*| | de | | | | | |*

*| | metilprednisolon | | | | | |*

*| | sau tratament | | | | | |*

*| | echivalent). | | | | | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| | De asemenea, poate| X | X | X | | |*

*| | fi avut în vedere | | | | | |*

*| | tratamentul | | | | | |*

*| | prealabil cu | | | | | |*

*| | antihistaminice | | | | | |*

*| | şi/sau | | | | | |*

*| | antipiretice. | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| Profilaxia cu| Se va administra | X | X | X | X | |*

*| un medicament| aciclovir 200 mg | | | | | |*

*| antiherpetic | (sau echivalent) | | | | | |*

*| administrat | de două ori pe zi,| | | | | |*

*| oral | începând din prima| | | | | |*

*| | zi de tratament şi| | | | | |*

*| | ulterior, timp de | | | | | |*

*| | cel puţin 1 lună | | | | | |*

*| | după încheierea | | | | | |*

*| | tratamentului cu | | | | | |*

*| | Alemtuzumab. | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| Sarcină şi | Femeile cu | X | | | | |*

*| contracepţie | potenţial fertil | | | | | |*

*| | trebuie să | | | | | |*

*| | utilizeze măsuri | | | | | |*

*| | eficiente de | | | | | |*

*| | contracepţie în | | | | | |*

*| | cursul unui ciclu | | | | | |*

*| | de tratament cu | | | | | |*

*| | Alemtuzumab şi | | | | | |*

*| | ulterior, timp de | | | | | |*

*| | până la 4 luni | | | | | |*

*| | după încheierea | | | | | |*

*| | ciclului de | | | | | |*

*| | tratament. | | | | | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| | Trebuie efectuat | X | | | | |*

*| | un test de | | | | | |*

*| | sarcină. Dacă | | | | | |*

*| | pacienta este | | | | | |*

*| | gravidă, se va | | | | | |*

*| | administra | | | | | |*

*| | Alemtuzumab numai | | | | | |*

*| | dacă beneficiul | | | | | |*

*| | potenţial | | | | | |*

*| | justifică riscul | | | | | |*

*| | posibil pentru | | | | | |*

*| | făt. | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| Regimul | Se recomandă ca | X | | | | |*

*| alimentar | pacienţii să evite| | | | | |*

*| | consumul de carne | | | | | |*

*| | crudă sau | | | | | |*

*| | insuficient | | | | | |*

*| | preparată termic, | | | | | |*

*| | de brânzeturi moi | | | | | |*

*| | şi produse lactate| | | | | |*

*| | nepasteurizate în | | | | | |*

*| | cursul | | | | | |*

*| | tratamentului şi | | | | | |*

*| | timp de cel puţin | | | | | |*

*| | o lună după | | | | | |*

*| | încheierea | | | | | |*

*| | tratamentului. | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Activităţi de monitorizare între cele 2 cicluri de monitorizare şi |*

*| post tratament timp de 48 de luni după administrarea ultimei doze de|*

*| Alemtuzumab |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Lunar | Trimestrial |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Hemoleucograma completă cu formula leucocitară| x | |*

*| şi creatinina serică: | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Examenul sumar de urină, inclusiv examenul | x | |*

*| microscopic al sedimentului urinar: | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Teste ale funcţiei tiroidiene: | | x |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 11, cod (L04AA26): LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC - AGENŢI BIOLOGICI: BELIMUMABUM\*\*1**

**I. INTRODUCERE**

**I.1. Definiţia afecţiunii.** Lupusul eritematos sistemic (LES), boală cronică reumatică caracterizată prin manifestări clinice polimorfe, care afectează aproape toate organele şi ţesuturile, secundar pierderii pasagere a toleranţei la "self " şi producerii de autoanticorpi, este etichetată ca prototip al bolilor autoimune. Dintre autoanticorpii care caracterizează boala, anticorpii antinucleari şi anticorpii antifosfolipidici sunt cei mai reprezentativi, leziunile celulare şi tisulare fiind produse prin variate mecanisme mediate imunologic. Etiologia bolii nu este cunoscută în totalitate. Interacţiunea dintre factorii de mediu (radiaţiile ultraviolete, virusurile, superantigenele bacteriene, medicamentele) cu factorii hormonali (nivele crescute ale estrogenilor, nivele scăzute ale testosteronului şi metaboliţilor intermediari) şi factorii imunologici (creşterea apoptozei ca sursă de antigene nucleare, scăderea eliminării celulelor apoptotice, deficienţa înnăscută sau dobândită a unor fracţiuni de complement cum este C1q), pe un teren genetic predispozant, reprezentat de anumite gene ale complexului major de histocompatibilitate (CMH) de clasa a II-a (HLA DR, HLA DQ, HLA DP) şi clasa a III-a (C2, C4), induce prin activarea şi supravieţuirea limfocitelor B autoanticorpi specifici responsabili de leziunile celulare şi tisulare caracteristice bolii.

**I.2. Prognostic terapeutic.** Tratamentul în LES a contribuit la o creştere importantă a ratei de supravieţuire a pacienţilor cu această suferinţă şi, în plus, cauzele de deces s-au modificat major. Astfel, dacă în absenţa tratamentului, majoritatea pacienţilor decedau din cauza activităţii bolii, actualmente, sub tratament, decesele sunt cauzate de evenimente cardiovasculare, infecţii sau neoplazii. Totuşi, în ciuda tratamentului standard, rata de mortalitate a pacienţilor cu LES rămâne crescută, fiind de aproximativ 4,6 ori mai mare faţă de populaţia generală. În plus, remisiunea durabilă în LES este atinsă la un număr limitat de pacienţi, pe când o proporţie crescută de pacienţi (55 - 70%) continuă să prezinte o activitate a bolii cu o rată anuală a puseelor de activitate de aproximativ 1,2/pacient/an. Persistenţa activităţii bolii, prezentarea ca boală cronică cu pusee de activitate sau boală recurentă şi corticoterapia prelungită sunt factori predictivi majori ai leziunilor tisulare sau de organ care ulterior determină acumulare suplimentară a altor leziuni tisulare, implicate nu numai în creşterea morbidităţii şi mortalităţii, dar şi în productivitate scăzută, alterarea calităţii vieţii şi costuri medicale directe crescute. Astfel, noi tratamente sunt necesare pentru pacienţii cu LES pentru a induce o remisiune prelungită, scăderea dozelor necesare de glucocorticoizi, reducerea frecvenţei puseelor de activitate a bolii şi pentru a reduce acumularea leziunilor structurale care determină leziuni definitive de organ şi insuficienţe pluri-viscerale.

**I.3. Diagnosticul LES.** Medicul de specialitate stabileşte diagnosticul cert de LES. Pentru eligibilitatea terapiei biologice, diagnosticul va trebui să îndeplinească şi criteriile de clasificare SLICC ("Systemic Lupus International Collaborating Clinics") din 2012, prezentate în Tabelul 1. De menţionat faptul că aceste criterii sunt cumulative şi nu necesită să fie prezente simultan. Îndeplinirea criteriilor de clasificare SLICC necesită:

a) fie îndeplinirea a cel puţin 4 criterii SLICC (cu cel puţin 1 criteriu clinic şi cel puţin 1 criteriu imunologic),

b) fie documentarea nefritei lupice prin biopsie renală la un pacient cu anticorpi antinucleari (ANA) sau anticorpi anti-ANDdc pozitivi.

**Tabel 1**. Criteriile de clasificare SLICC pentru LES

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

criterii clinice criterii imunologice

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**1.** lupus cutanat acut, incluzând rash **1.** ANA pozitivi peste valoarea

malar (nu luaţi în considerare dacă de referinţă a laboratorului

este malar discoid), lupus bulos, **2.** ac. anti-ADNdc pozitivi

varianta de necroliză epidermică peste valoarea de referinţă

toxică, rash maculo-papular, rash de a laboratorului sau dublul

fotosensibilitate (în absenţa intervalului de referinţă dacă

dermatomiozitei) SAU lupus cutanat sunt testaţi prin ELISA.

subacut (leziuni psoriaziforme **3.** ac. anti-Sm pozitivi.

ne-indurate şi/sau leziuni **4.** ac. anti-fosfolipidici

policiclice anulare care se vindecă pozitivi - oricare dintre

fără cicatrice, deşi ocazional cu următorii: anticoagulant

depigmentare sau teleangiectazii lupic pozitiv; test "rapid

post-inflamatoare). plasma reagin" (RPR) fals

**2.** lupus cutanat cronic, incluzând: pozitiv; titru mediu sau

rash discoid clasic (fie localizat - crescut de ac. anti-

deasupra gâtului sau generalizat - cardiolipină (IgA, IgG, IgM);

deasupra şi dedesubtul gâtului), ac. anti-β2 glicoproteină

lupus hipertrofic (verucos), I pozitivi (IgA, IgG, IgM).

paniculita lupică (profundus), lupus **5.** complement scăzut:

mucosal, lupus eritematos tumidus, C3 scăzut sau C4 scăzut sau

lupus chillblains, overlap lupus CH50 scăzut.

discoid cu lichen plan. **6.** test Coombs direct

**3.** ulcere orale (palat bucal, limbă) pozitiv, în absenţa anemiei

SAU ulcere nazale (în absenţa altor hemolitice.

cauze cum sunt vasculita, boala

Behçet, boală intestinală

inflamatoare, artrita reactivă,

alimente acide şi infecţii - de

exemplu cu herpesvirusuri).

**4.** alopecia necicatrizantă: subţierea

difuză sau fragilitatea părului cu

fire de păr vizibil rupte, (în

absenţa altor cauze cum sunt alopecia

areata, medicamentele, deficienţa de

fier şi alopecia androgenică).

**5.** sinovita a cel puţin 2 articulaţii

(caracterizată clinic prin tumefacţie

sau lichid intra-articular) SAU

artralgii în cel puţin 2 articulaţii

cu redoare matinală de cel puţin

30 minute.

**6.** serozita: pleurezie tipică pentru

mai mult de o zi SAU lichid pleural

SAU frecătură pleurală SAU durere

pericardică tipică (durere la

clinostatism ameliorată în

ortostatism) pentru mai mult de o zi

SAU lichid pericardic SAU frecătură

pericardică SAU pericardită pe

electrocardiogramă (în absenţa altor

cauze cum sunt infecţiile, uremia,

sindromul Dressler).

**7.** afectare renală: raport proteine-

creatinină în urină (SAU proteinurie

pe 24 de ore) reprezentând 500 mg/24

ore SAU cilindri hematici.

**8.** afectare neurologică: crize

epileptice, psihoză, mononevrita

multiplex (în absenţa altor cauze cum

sunt vasculita primară), mielita,

neuropatii periferice sau craniene

(în absenţa altor cauze cunoscute cum

sunt vasculitele primare, infecţiile,

diabetul zaharat), stări confuzionale

acute (în absenţa altor cauze

cunoscute incluzând toxice/metabolice,

uremia, medicamentele).

**9.** anemia hemolitică

**10.** leucopenia (< 4000/mm3 cel puţin

o dată, în absenţa altor cauze cum

sunt sindromul Felty, medicamente,

hipertensiunea portală) SAU

limfopenia (< 1000/mm3 cel puţin o

dată, în absenţa altor cauze cum sunt

glucocorticoizii, medicamentele,

infecţiile).

**11.** trombocitopenia (< 100000/mm3

cel puţin o dată, în absenţa altor

cauze cum sunt medicamentele,

hipertensiunea portală, purpura

trombotică trombocitopenică).

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

ANA - anticorpi antinucleari; ADNdc - acid dezoxiribonucleic dublu

catenar; ELISA - enzyme-linked immunosorbent assay: LES - lupus

eritematos sistemic; SLICC - Systemic Lupus International

Collaborating Clinics.

**II. MANAGEMENTUL LES**

Tratamentul LES, evaluarea activităţii bolii, criterii de includere/excludere şi schema terapeutică pentru tratamentul cu belimumab.

**II.1. Tratamentul LES.** Tratamentul pacienţilor cu LES implică terapia puseelor de boală, cu realizarea pe cât posibil a celui mai scăzut nivel de activitate a bolii şi astfel prevenirea leziunilor de organ; în plus, reducerea toxicităţii medicamentelor utilizate în tratamentul bolii este foarte importantă. Tratamentul LES este individualizat în funcţie de forma clinică de boală, de nivelul de activitate a suferinţei, de prezenţa leziunilor de organ, de asocierea comorbidităţilor şi complicaţiilor legate de boală şi de tratament. Tratamentul LES implică măsuri generale şi terapii medicamentoase. Pentru pacienţii pediatrici cu LES diagnosticul şi evaluarea bolii, recomandările de tratament, dozele şi schemele terapeutice vor fi adaptate acestei categorii de pacienţi; interpretarea testelor de laborator va ţine cont de valorile normale ajustate funcţie de vârsta.

II.1.1. Măsuri generale:

- evitarea expunerii la radiaţii ultraviolete, folosirea cremelor cu factor de protecţie solară de peste 30;

- evitarea creşterii fotosensibilităţii prin alimente sau medicamente (sulfamide, tetracicline, chinolone);

- dietă echilibrată cu restricţii adaptate terapiei sau perturbărilor metabolice (hiposodată, hipolipemiantă, hipoglucidică etc.);

- prevenirea aterosclerozei precoce: controlul tensiunii arteriale (ţinta < 130/80 mmHg), a hiperlipidemiei (ţinta LDL-colesterol < 100 mg/dL), renunţarea la fumat;

- prevenirea osteoporozei: supliment calciu 1 g/zi oral, vitamina D 1000 UI/zi oral, utilizarea dozei minime eficiente de glucocorticoizi (de preferat </= 5 mg echivalent prednison/zi) sau renunţarea la corticoterapie oricând este posibil, administrarea de bifosfonaţi când doza de glucocorticoizi depăşeşte 20 mg/zi echivalent prednison pentru mai mult de 3 luni;

- prevenirea infecţiilor: profilaxia endocarditei bacteriene la pacienţii cu vegetaţii, profilaxia infecţiei cu Pneumocystis jirovecii la pacienţii în tratament cu ciclofosfamidă sau glucocorticoizi > 20 mg/zi echivalent prednison;

- imunizarea: se indica vaccinarea anti-HPV (paciente < 26 ani), vaccinare antigripală şi anti-hepatită B (mai ales dacă se află în grupa de risc) şi vaccinare antipneumococică (pacienţii cu LES sunt în grupa de risc din cauza hiposplenismului funcţional şi deficitului de complement); este contraindicată la aceşti pacienţi imunizarea cu vaccinuri vii;

- sarcina este contraindicată în perioada de activitate a bolii, recomandându-se un minim de 6 luni de remisiune sau boală minim reziduală până la concepţie;

- prevenirea progresiei către insuficienţă renală a pacienţilor cu sindrom nefritic prin controlul tensiunii arteriale, prin utilizarea inhibitorilor de enzimă de conversie sau a blocanţilor de angiotensină;

- screening pentru neoplazii: col uterin, pulmonar, hematologic, sân, colon etc.

II.1.2. Terapie farmacologică

a) Terapii medicamentoase standard utilizate în tratamentul LES:

- **glucocorticoizii** reprezintă piatra de temelie în tratamentul LES. Efectul rapid este util în controlul simptomelor, dar şi în reducerea inflamaţiei. Se administrează de obicei oral în doze mici (0,25 mg/kg corp echivalent prednison), medii (0,5 mg/kg corp echivalent prednison) sau mari (1 - 2 mg/kg corp echivalent prednison, maxim 60 mg/zi la pacienţii pediatrici) în funcţie de afectarea de organ. În formele severe se poate utiliza şi pulsterapia intravenoasă cu metilprednisolon, de obicei 1 g/zi timp de 3 zile consecutive. După controlul activităţii bolii, dozele orale se scad progresiv, cu aproximativ 10% din doza săptămânală, astfel dozele medii-mari se recomandă să fie scăzute după cel puţin 4 - 6 săptămâni. Deşi dezideratul ar trebui să fie reprezentat de renunţarea completă la glucocorticoizi, acest lucru nu este întotdeauna posibil, pacienţii rămânând pe doze de 5 - 10 mg/zi prednison sau echivalent, cu riscul de a asocia noi comorbidităţi: osteoporoză, hipertensiune arterială, dislipidemie, ateroscleroză, cataractă, glaucom. O atenţie particulară trebuie acordată riscului de reacţii adverse după corticoterapie la pacienţii cu LES pediatric, inclusiv în perspectiva afectării ireversibile a procesului de creştere, astfel încât vor fi în mod sistematic recomandate dozele şi duratele de tratament cele mai mici posibil.

- **imunomodulatoarele:**

- **antimalaricele de sinteză** sunt utilizate în LES de peste 50 ani, fiind indicate pentru afectarea de tip cutanat, articular, serozitic sau pentru controlul fatigabilităţii şi al manifestărilor constituţionale, iar în momentul de faţă reprezintă terapia standard utilizată pentru scăderea riscului de reactivare a bolii. De asemenea, antimalaricele de sinteză reduc riscul de apariţie a diabetului zaharat, au efecte antiagregante plachetare, hipolipemiante, ameliorează simptomatologia de tip sicca, permit reducerea dozelor de glucocorticoizi, limitează acumularea de leziuni ireversibile şi cresc supravieţuirea. Cel mai utilizat preparat este **hidroxiclorochina** în doză de 200 - 400 mg/zi (5 - 7 mg/kg corp) oral. Pentru pacienţii pediatrici cu LES doza nu va depăşi 5 mg/kg corp/zi, de obicei până la maximum 200 mg/zi. Efectul se instalează după aproximativ 6 - 12 săptămâni, devenind maxim la 6 luni. Se impune monitorizare oftalmologică la fiecare 6 luni din cauza riscului de leziuni retiniene ireversibile. Alte efecte adverse sunt reprezentate de: pigmentări cutanate, neuropatii periferice, intoleranţa digestivă ş.a. (conform rezumatului caracteristicilor produsului).

- **dapsona (**utilizată doar la adulţi**)** în doză de 100 - 200 mg/zi oral este utilă în afectarea cutanată, mai ales de tip lupus bulos.

- **imunosupresoarele** sunt indicate în formele severe de boală, cu risc vital din punct de vedere al afectării de organ, permiţând reducerea activităţii puseului de boală cu reducerea indexului de leziuni tisulare şi scăderea dozelor de glucocorticoizi în formele cortico-dependente sau cortico-rezistente.

- **ciclofosfamida**, agent alchilant, este cel mai folosit imunosupresor în LES reprezentând standardul de tratament pentru afectarea severă de organ. Ciclofosfamida poate fi administrată intravenos (puls-terapie cu 500 - 1000 mg) sau oral (1 - 2 mg/kg corp/zi, la copil nu se vor depăşi dozele recomandate la adulţi). Primul protocol cu ciclofosfamidă intravenos, aşa numitul protocol NIH ("National Institute of Health"), cuprinde 6 pulsuri lunare de ciclofosfamidă (750 mg/m2 suprafaţă corporală, în cazurile de LES pediatric se începe cu 500 mg/m2 suprafaţă corporală, cu posibila creştere funcţie de toleranţă), urmate de pulsuri la 3 luni a unei doze similare pentru încă 2 ani. Acest protocol, dezvoltat pentru tratamentul anumitor forme de nefrită lupică, reprezintă actualmente standardul pentru tratamentul unor forme de leziuni de organ cu severitate crescută (vasculită, miocardită, nefrită etc.). Incidenţa crescută de efecte adverse produse de ciclofosfamida administrată pe termen lung, în special toxicitatea ovariană şi riscul de neoplazie, a contribuit la dezvoltarea protocolului "Euro-Lupus Nephritis Trial" cu ciclofosfamidă pe termen scurt cuprinzând administrarea la 2 săptămâni a 6 pulsuri (500 mg), urmate de menţinerea remisiunii cu azatioprină (2 mg/kg corp/zi) oral. Toxicitatea pe termen scurt a ciclofosfamidei este dominată de riscul de infecţii, greaţă şi vărsături, cistită hemoragică, leucopenie şi toxicitate hepatică. Administrarea de medicamente antiemetice înaintea pulsurilor de ciclofosfamidă pot reduce greaţa şi voma. Administrarea de MESNA (2-mercaptoethan sodium sulfonate) în asociere cu hidratarea reduce incidenţa cistitei hemoragice. Pacienţii trataţi cu ciclofosfamidă oral trebuie să fie sfătuiţi să se hidrateze corespunzător (1500 - 2000 mL/24 de ore). Riscul crescut de infecţii asociat ciclofosfamidei nu este influenţat de calea de administrare. Pacienţii trebuie testaţi de tuberculoză, hepatite virale B şi C, citomegalovirus. Toxicitatea pe termen lung este reprezentată de toxicitatea gonadală şi riscul de cancer. Sunt disponibile puţine date referitor la păstrarea funcţiei ovariene, dar administrarea unei doze cumulative de 8 g de ciclofosfamidă implică administrarea de preparate de tip agonişti de GnRH ("gonadotropin-releasing hormone").

O relaţie pozitivă între doza cumulativă de ciclofosfamidă şi neoplazia de col uterin intraepitelială a fost raportată la pacienţii cu LES. Alte efecte secundare de care trebuie să se ţină seama sunt (a se vedea şi rezumatul caracteristicilor produsului): constituţionale (slăbiciune, iritabilitate, pierdere ponderală); gastrointestinale (anorexie, greaţă, vărsături, diaree, dureri abdominale); dermatologice (alopecie, modificări unghiale); hematologice (leucopenie, anemie aplastică); genito-urinare (cistita hemoragică, fibroză a vezicii urinare, insuficienţă gonadală); neoplazii (carcinom de vezică, de cervix, carcinom vulvar); cardiopulmonare (fibroză pulmonară, necroză miocardică); metabolice (secreţie inadecvată de hormon antidiurectic).

- **azatioprina** este folosită ca primă intenţie sau după puls-terapia cu ciclofosfamidă. Dozele uzuale sunt de 1 - 2,5 mg/kg corp/zi. Se începe cu doze de 50 mg/zi care se vor creşte progresiv (cu 25 - 50 mg/săptămână), doza maximă nedepăşind 200 mg/zi. Efectul imunosupresor se instalează în câteva săptămâni. Efectele secundare de luat în considerare sunt (a se vedea şi rezumatul caracteristicilor produsului): intoleranţa digestivă; toxicitate hepatică (creşteri de transaminaze hepatice, uneori sindrom colestatic sever); reacţii pancreatice; supresie medulară cu creşterea riscului de infecţii; creşterea riscului de neoplazii, mai ales limfoame; în funcţie de terenul genetic uneori poate induce un sindrom de hipersensibilizare acută cu rash, febră, insuficienţă renală acută, pancreatită, hepatită şi anemie severă.

- **micofenolatul mofetil** este un inhibitor de sinteză purinică, folosit ca primă intenţie sau după terapie cu ciclofosfamidă, mai ales în tratamentul nefritei lupice. Dozele variază între 1 - 3 g/zi oral iar la copii, 10 mg/kg sau 600 mg/m2 de două ori pe zi oral (maxim 1.5 g/zi). Dintre efectele secundare sunt de menţionat (a se vedea şi rezumatul caracteristicilor produsului): toxicitatea gastrointestinală (diaree, greaţă, vărsături, stomatite); leucopenie cu creşterea riscului de infecţii.

- **ciclosporina A** acţionează prin inhibarea activităţii limfocitelor T, fiind folosită de elecţie pentru tratamentul nefritei membranoase. Dozele uzuale variază între 2,5 - 5 mg/kg corp/zi, la copil fără a se depăşi dozele recomandate la adulţi. Efectul imunosupresor se instalează după 2 - 3 luni de tratament. Efectele secundare uzuale sunt (a se vedea şi rezumatul caracteristicilor produsului): toxicitatea renală; hipertensiune arterială; toxicitatea hepatică; manifestări cutaneo-mucoase (rash, hirsutism, hiperplazie gingivală, ginecomastie); manifestări neurologice (crize epileptiforme, tremor).

- **metotrexatul** poate fi folosit în cazul formelor uşoare de boală, mai ales cu afectare articulară, doza fiind de 10 - 20 mg/săptămână sau în cazurile de LES pediatric 10 - 15 mg/m2/săptămână, (a se vedea şi rezumatul caracteristicilor produsului pentru efectele adverse).

- **leflunomida** (utilizată doar la adulţi) în doza uzuală de 10 - 20 mg/zi are aceleaşi indicaţii cu metotrexatul, deşi există foarte puţine studii efectuate (a se vedea şi rezumatul caracteristicilor produsului pentru efectele adverse).

- **tratamentul simptomatic:**

- **antiinflamatoarele nesteroidiene** (AINS) sunt indicate în formele uşoare, ce nu pun în pericol viaţa pacientului, aşa cum se întâmplă în afectarea de tip musculoscheletal, a sindromului febril sau a formelor uşoare de serozită. Din punct de vedere al riscului cardiovascular, naproxenul pare cel mai indicat. În ceea ce priveşte alte clase de AINS, merită menţionat faptul ca ibuprofenul poate induce meningită aseptică, piroxicamul creşte fotosensibilitatea, iar preparatele AINS de tip COX2-selective sunt de evitat în cazul sindromului antifosfolipidic. De asemenea, AINS pot determina efecte adverse hepatice (hepatocitoliză) sau renale (nefrită interstiţială, sindrom nefrotic, necroză tubulară acută) ce fac dificilă diferenţierea de patologia legată de activitatea bolii (a se vedea rezumatul caracteristicilor fiecărui produs).

- în funcţie de manifestările bolii (de exemplu tratament topic).

b) Terapii medicamentoase biologice în LES

**Belimumab (DCI: Belimumabum)** este un anticorp monoclonal complet uman din clasa IgG1 direcţionat împotriva formei solubile a sBLyS ("soluble B lymphocyte stimulator"), inhibând legarea acestuia de receptorii de pe suprafaţa limfocitului B, cu alterarea funcţiei şi supravieţuirii limfocitului B, cu rol major în patogeneza LES. Belimumab este indicat ca tratament asociat terapiilor standard existente pentru pacienţii adulţi sau copii în vârsta de peste 5 ani cu LES activ, cu autoanticorpi pozitivi, cu un grad înalt de activitate a bolii (de exemplu anticorpi anti-ADNdc pozitivi şi complement seric scăzut) în ciuda terapiei standard a bolii.

**II.2. Evaluarea activităţii bolii**

Evaluarea activităţii bolii este obligatorie pentru introducerea unui pacient în tratamentul cu belimumab şi se face de către medicul de specialitate care utilizează în acest sens indicele SELENA-SLEDAI ("Safety of Estrogens in Lupus National Assessement - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index" - Tabel 2). Se punctează dacă modificarea fiecărui domeniu de mai jos este prezentă în momentul vizitei sau în cele 30 zile anterioare acesteia. Scorul SELENA-SLEDAI total este suma scorurilor fiecărui domeniu şi variază între 0 - 105, cu următoarea semnificaţie:

- 0: remisiune completă;

- 1 - 5: activitate uşoară;

- 6 - 10: activitate moderată;

- 11 - 19: activitate intensă;

- > 20: activitate foarte intensă.

Pentru evaluarea puseelor de activitate a LES ("flare"), medicul de specialitate utilizează indicele SELENA-SLEDAI FI ("Safety of Estrogens in Lupus National Assessement Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index Flare Index") prezentat în Tabelul 3. Acest indice necesită şi evaluarea subiectivă a medicului. În acest sens, pentru evaluarea activităţii bolii, medicul de specialitate utilizează PGA ("Physician Global Assessement"), care este o scală analogă vizuală cu 4 puncte (Figura 1): 0 reprezintă absenţa bolii; 1 reprezintă boală cu activitate medie; 2 reprezintă boală cu activitate moderată; 3 reprezintă boală cu activitate severă.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| **Figura 1.** Evaluarea activităţii bolii de către medic (PGA) |

| |

| La această evaluare, activitatea LES este: |

| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

| 0 1 2 3 |

| absentă uşoară moderată severă |

| |

| Instrucţiuni: în funcţie de opinia dumneavoastră, bifaţi |

| nivelul activităţii bolii prin marcarea unui semn pe linia |

| de deasupra care are 12 cm; pentru a afla valoarea PGA, |

| măsuraţi de la 0 până la marcajul dumneavoastră şi |

| împărţiţi această valoare la 4. |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**Tabel** 2. Indexul de activitate SELENA-SLEDAI pentru LES

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

definiţie scor

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

crize epileptice debut recent (în ultimele 10 zile). Se exclud 8

boli metabolice, infecţii, medicamente, crize

epileptice cauzate de leziuni nervoase

ireversibile anterioare.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

psihoză afectarea capacităţii de a funcţiona în 8

activitatea normală din cauza tulburării severe

în percepţia realităţii. Include: halucinaţii,

incoerenţă, asociaţii marcat imprecise,

conţinut sărăcit al gândirii, gândire marcat

ilogică, comportament bizar, catatonic sau

dezorganizat. Se exclud uremia şi

medicamentele.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

sindrom organic funcţie mentală alterată cu afectarea 8

cerebral orientării, memoriei şi a altor funcţii

intelectuale, cu debut rapid şi caracteristici

clinice fluctuante. Include: tulburarea stării

de conştienţă cu reducerea capacităţii de

concentrare şi incapacitatea de susţinere a

atenţiei la mediu, plus cel puţin 2 din

următoarele: tulburare a percepţiei, vorbire

incoerentă, insomnia sau somnolenţă diurnă,

creşterea sau descreşterea activităţii

psihomotorii. Se exclud boli metabolice,

infecţii şi medicamentele.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

afectare vizuală modificări oculare şi retiniene de lupus. 8

Include: corpi citoizi, hemoragii retiniene,

exudat seros sau hemoragii în coroidă, nevrită

optică. Se exclud hipertensiunea arterială,

medicamentele şi infecţiile.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

afectarea neuropatie senzitivă sau motorie a unui nerv 8

nervilor cranian, cu debut recent. Include vertijul din

cranieni cadrul bolii.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

cefalee lupică cefalee severă persistentă: poate fi 8

migrenoasă, dar trebuie să fie neresponsivă la

analgezice opiacee.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

cerebrovascular accident cerebrovascular cu debut recent. Se 8

exclude arterioscleroza şi hipertensiunea

arterială.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

vasculită ulceraţie, gangrenă, noduli dureroşi ai 8

degetelor, infarct periunghial, hemoragie

subunghială "în aşchie" SAU vasculită

confirmată prin biopsie sau prin angiogramă.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

artrită cel puţin 2 articulaţii cu durere şi semne de 4

inflamaţie (durere la examinare, tumefacţie

sau lichid articular).

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

miozită durere sau slăbiciune a musculaturii proximale 4

asociate cu nivele crescute de CK/aldolaza SAU

modificări electromiografice de afectare

musculară SAU miozită confirmată prin biopsie

musculară.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

cilindri urinari cilindri hematici, granulari sau eritrocitari. 4

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

hematurie > 5 eritrocite/câmp microscopic. Se exclud 4

litiază, infecţiile, alte cauze.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

proteinurie > 0,5 g/24 de ore, debut nou sau creştere 4

recentă cu 0,5/24 de ore.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

piurie > 5 leucocite/câmp microscopic. Se exclude 4

infecţia.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

rash rash lupic inflamator, nou apărut sau recurent. 2

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

alopecie cădere curentă a părului, anormală, localizată 2

sau difuză.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

ulcere mucoase ulcere nazale sau orale, nou apărute sau 2

recurente

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

pleurezie durere toracică pleuritică clasică şi severă 2

SAU frecătură pleurală SAU pleurezie SAU

pahipleurită recentă cauzată de boală.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

pericardită durere pericardică clasică şi severă SAU 2

frecătură pericardică SAU lichid pericardic SAU

confirmare electrocardiografică.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

complement scăderea nivelului de CH50, C3 sau C4 sub 2

scăzut nivelul de referinţă al laboratorului

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

creşterea > 25% legare a ADN-ului la testul Farr SAU 2

legării peste nivelul de referinţă al laboratorului

ADN prin ELISA

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

febră > 38°C în absenţa infecţiei. 1

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

trombocitopenie < 100000/mm3 1

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

leucopenie < 3000/mm3 în absenţa unor cauze 1

medicamentoase.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Tabel 3.** Indexul de puseu de boală SELENA-SLEDAI FI pentru LES

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\_ \_

**Puseu de boală uşor sau moderat** |\_| **Puseu de boală sever** |\_|

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\_

= creşterea SLEDAI cu > 3 puncte |\_| creşterea SLEDAI cu > 12 puncte

\_ \_

|\_| apariţie nouă sau agravare: |\_| apariţie nouă sau agravare:

lupus cutanat (discoid, rash, neuro-lupus;

profundus, vasculită vasculită;

cutanată, bulos); nefrită;

ulcere nazo-faringiene; miozită;

pleurită; trombocite < 60000/mm3;

pericardită; anemia (hemoglobină < 7 g/dL)

artrită; sau scăderea hemoglobinei cu

febră în cadrul bolii. > 3 g/dL;

manifestări care necesită

dublarea dozelor de

glucocorticoizi sau doze de >

0,5 mg/kg corp/zi de

spitalizare echivalent

prednison.

\_ \_

|\_| creşterea dozei dar nu peste > |\_| tratament cu glucocorticoizi în

0,5 mg/kg corp/zi echivalent doză de > 0,5 mg/kg corp/zi

prednison echivalent prednison

\_ \_

|\_| adăugarea antiinflamatoarelor |\_| adăugarea imunosupresoarelor

nesteroidiene sau a (ciclofosfamidă, azatioprină,

antimalaricelor de sinteză metotrexat) sau spitalizare

pentru LES

\_ \_

|\_| creşterea PGA cu >/= 1, |\_| creşterea PGA cu > 2,5

dar nu cu > 2,5

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**II.3. Tratamentul cu belimumab**

**II.3.1. Criterii de includere a pacienţilor cu LES în tratamentul cu belimumab**

Pentru includerea unui pacient cu LES în terapia biologică cu belimumab este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii:

1. vârsta peste 18 ani pentru pacienţi adulţi; vârsta între 5 şi 18 ani pentru pacienţi pediatrici

2. diagnostic cert de LES care îndeplineşte criteriile de clasificare SLICC;

3. LES cu activitate intensă (SELENA-SLEDAI >/= 10, calculat pe baza evaluărilor efectuate cu maximum 30 zile înainte de indicarea terapiei cu belimumab) în ciuda tratamentului medicamentos standard efectuat timp de minim 12 săptămâni înaintea deciziei privind indicaţia de belimumab, cu cel puţin unul dintre următoarele medicamente (cu excepţia cazurilor de intoleranţă sau reacţii adverse majore), în monoterapie sau în terapie combinată, indicate diferenţiat, în funcţie de forma de manifestare şi de severitatea bolii (pentru cazurile de LES pediatric doar preparatele indicate, la care dozele se ajustează corespunzător):

- hidroxiclorochină 200 - 400 mg/zi (nu este acceptată utilizarea doar a hidroxiclorochinei înainte de indicaţia de belimumab);

- azatioprină 1 - 2,5 mg/kg corp/zi;

- micofenolat mofetil 1 - 3 g/zi;

- ciclosporina A 2,5 - 5 mg/kg corp/zi;

- metotrexat 15 - 20 mg/săptămână;

- leflunomidă 10 - 20 mg/zi;

- ciclofosfamidă puls-terapie (0,5 - 1 g/puls) sau oral (1 - 2 mg/kg corp/zi).

4. LES în tratament cortizonic (cel puţin 10 mg/zi echivalent prednison, pentru cazurile de LES pediatric doar în cazurile indicate, la care dozele se ajustează corespunzător).

5. Autoimunitate de tip lupic (oricare dintre cei de mai jos), evaluare efectuată cu maximum 30 zile înainte de indicarea terapiei cu belimumab):

- anticorpi anti-nucleari (ANA) în orice titru anormal (peste valoarea de referinţă a laboratorului);

- anticorpi anti-ADNdc în orice titru anormal (peste valoarea de referinţă a laboratorului sau dublul limitei superioare a normalului pentru metoda ELISA);

- anticorpi anti-Sm în orice titru anormal (peste valoarea de referinţă a laboratorului);

6. Complement scăzut (oricare dintre: C3, C4, CH50) sub valoarea de referinţă a laboratorului (evaluări efectuate cu maximum 30 zile înainte de indicarea terapiei cu belimumab).

7. Evaluarea activităţii bolii de către medic (PGA) de cel puţin 2 (evaluare efectuată cu maximum 30 zile înainte de indicarea terapiei cu belimumab).

-

**II.3.2. Contraindicaţii şi criterii de excludere din tratamentul cu belimumab**

1. LES cu afectare renală severă curentă: proteinurie > 1,5 g/24 de ore şi/sau clearance al creatininei </= 30 mL/minut (pacientul poate avea afectare renală severă în antecedente).

2. LES cu afectare neurologică severă curentă.

3. LES sever cu afectare de organ, în cursul tratamentului cu alte terapii biologice (de ex. rituximab), este permisă utilizarea de belimumab după perioada de wash-out.

4. LES în cursul tratamentului cu terapii experimentale; este permisă utilizarea de belimumab după perioada de wash-out.

5. pacienţi cu infecţii severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste, hepatite virale B sau C, infecţia cu HIV sau orice alte infecţii considerate semnificative în opinia medicului curant.

6. pacienţi cu hipogammaglobulinemie (IgG seric < 400 mg/dL) sau deficienţă de IgA (IgA seric < 10 mg/dL).

7. pacienţi cu transplant de organ sau transplant de măduvă sau celule stem hematopoietice.

8. hipersensibilitate sau alergie la belimumab sau la orice component din preparat.

9. sarcina şi alăptarea.

10. pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă.

11. administrarea vaccinurilor cu germeni vii concomitent cu belimumab sau în ultimele 30 de zile.

12. afecţiuni maligne prezente sau afecţiuni maligne în ultimii 5 ani, fără avizul medicului oncolog.

13. orice contraindicaţii menţionate de rezumatul caracteristicilor produsului;

14. atenţionări: pacienţii care se prezintă cu semne neurologice noi sau cu deteriorarea semnelor şi simptomelor preexistente în cursul tratamentului cu belimumab trebuie evaluaţi pentru leucoencefalopatie progresivă multifocală; se recomandă precauţie dacă belimumab se administrează concomitent cu ciclofosfamidă.

15. lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament.

16. pierderea calităţii de asigurat.

17. pentru cazurile de LES pediatric se utilizează doar criteriile aplicabile acestei categorii de pacienţi.

**II.3.3. Criterii de continuare a terapiei cu belimumab**

Tratamentul se continuă ulterior după primele 24 săptămâni, atâta timp cât există beneficiul terapeutic obţinut la prima evaluare şi nu există reacţii adverse care să impună oprirea acestuia.

Pentru continuarea terapiei biologice cu belimumab este necesară îndeplinirea simultană la fiecare 24 săptămâni a următoarelor criterii:

1. scăderea SELENA-SLEDAI cu cel puţin 4 puncte faţă de iniţiere.

2. reducerea necesarului de glucocorticoizi cu cel puţin 50% faţă de doza iniţială dinaintea începerii tratamentului cu belimumab.

3. reducerea evaluării activităţii bolii de către medic (PGA) cu cel puţin o unitate faţă de iniţiere.

4. absenţa puseelor de boală severe de la evaluarea precedentă.

Tratamentul cu belimumab se întrerupe dacă nu sunt îndeplinite criteriile de continuare sau dacă apar reacţii adverse severe la belimumab care să îndeplinească criteriile de excludere sau contraindicaţiile faţă de tratamentul cu belimumab.

Pentru cazurile de LES pediatric se utilizează doar criteriile aplicabile acestei categorii de pacienţi.

**II.3.4. Screeningul anterior iniţierii terapiei cu belimumab**

Deşi nu sunt relatate cazuri de activare a tuberculozei sau de reactivare a hepatitei cu virusurile hepatitice B şi C, radiografia pulmonară, determinarea serologiei virusurilor B (antigen HBs, anticorpi anti-HBc, anticorpi anti-HBs) şi C (anticorpi anti-HCV) sunt recomandate înaintea începerii tratamentului cu belimumab.

**II.3.5. Administrarea tratamentului cu belimumab**

- Tratamentul cu belimumab trebuie iniţiat şi supravegheat de către un medic calificat cu experienţă în diagnosticarea şi tratarea LES, care lucrează într-o secţie/compartiment de reumatologie, medicină internă sau reumatologie pediatrică/pediatrie, ce posedă dotările şi personalul calificat necesare pentru supravegherea terapiei cu belimumab.

- Belimumab se administrează intravenos prin perfuzie pe parcursul unei perioade de 1 oră şi trebuie reconstituit şi diluat înainte de administrare. Schema de doze recomandată este de 10 mg/kg corp belimumab în zilele 0, 14 şi 28, şi apoi la intervale de 4 săptămâni. Premedicaţia, incluzând un antihistaminic în asociere sau nu cu un antipiretic, poate fi administrată înainte de perfuzia cu belimumab.

- Administrarea belimumab poate conduce la reacţii de hipersensibilitate severe care pot pune viaţa în pericol şi la reacţii cauzate de perfuzie. Riscul cel mai mare al reacţiilor de hipersensibilitate se manifestă mai frecvent la primele 2 doze, dar el trebuie luat în consideraţie la fiecare administrare. Pacienţii cu antecedente de alergii sau reacţii de hipersensibilitate la medicamente pot avea un risc mai mare de reacţii de hipersensibilitate la belimumab. Perfuziile cu belimumab trebuie administrate de către personal medical calificat instruit pentru administrarea tratamentului prin perfuzie, în centre în care sunt imediat disponibile resurse pentru gestionarea acestor reacţii. Pacienţii trebuie să rămână sub supraveghere clinică pentru o perioadă prelungită de timp (câteva ore), luând în considerare posibilitatea unui debut întârziat al reacţiei.

**II.3.6. Prescrierea tratamentului cu belimumab**

Medicul de specialitate (reumatologie, nefrologie, boli infecţioase, pediatrie sau medicină internă) care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, va completa o foaie de observaţie clinică generală/fişă medicală care va conţine evaluările clinice şi de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicaţia informatică a Registrului Român de Boli Reumatice (RRBR).

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la iniţierea terapiei, cât şi pe parcursul evoluţiei bolii sub tratament:

- informaţii demografice şi generale despre pacient;

- diagnosticul cert de LES, care îndeplineşte criteriile SLICC (2012);

- istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare: preparate, doze, data iniţierii şi data opririi tratamentului, evoluţie sub tratament);

- antecedente semnificative şi comorbidităţi;

- evaluarea activităţii bolii conform cu SELENA-SLEDAI;

- evaluarea activităţii bolii de către medic (PGA);

- evaluarea puseelor de activitate a bolii conform cu SELENA-SLEDAI FI;

- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B şi C, avizul medicului gastroenterolog sau infecţionist în cazul unui rezultat pozitiv;

- alte teste de laborator relevante;

- justificarea recomandării tratamentului cu belimumab (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);

- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internaţională şi denumirea comercială, precizând doza şi schema terapeutică;

- apariţia şi evoluţia în caz de reacţii adverse post-terapeutice, complicaţii, comorbidităţi.

Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către medic (PGA) este completată direct pe fişă, acesta semnând şi datând personal.

Pentru iniţierea terapiei biologice cu belimumab se recomandă obţinerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii şi necesitatea instituirii tratamentului biologic cu belimumab. Pentru medicul care oferă a doua opinie se aplică aceleaşi reguli ca pentru medicul care iniţiază şi supraveghează tratamentul cu belimumab (vezi cap. II.3.5).

Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul (pentru cazurile de LES pediatric cu părintele sau reprezentantul legal) starea evolutivă a bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii, justificând indicaţia de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât şi limitele şi riscurile potenţiale ale acestei terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate şi scheme terapeutice), precum şi monitorizarea necesară, astfel încât pacientul (pentru cazurile de LES pediatric părintele sau reprezentantul legal) să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat. Medicul curant va solicita pacientului (pentru cazurile de LES pediatric părintelui sau reprezentantului legal) să semneze o declaraţie de consimţământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internaţională şi numele comercial al preparatului recomandat şi va fi semnată şi datată personal de către pacient (pentru cazurile de LES pediatric de către părinte sau reprezentantul legal). Consimţământul este obligatoriu la iniţierea tratamentului biologic precum şi pe parcursul acestuia, dacă pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat.

**#M7**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 12 cod (L014AE): FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ***

***I. Indicaţii terapeutice:***

*Fibroza pulmonară idiopatică la adulţi.*

***II. Diagnostic:***

*Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică stabilit conform criteriilor ATS/ERS prin prezenţa unuia din:*

*1. Biopsie pulmonară (pe cale chirurgicală sau transbronşică) care arată un aspect tipic sau probabil de "Pneumonie interstiţială uzuală" (anexa 2) şi un aspect pe computerul tomograf de înaltă rezoluţie de Pneumonie interstiţială uzuală tipică sau posibilă (anexa 1)*

*2. Aspect pe computerul tomograf de înaltă rezoluţie de Pneumopatie interstiţială uzuală tipică (anexa 1) în absenţa biopsiei pulmonară sau cu aspect de Pneumopatie interstiţială uzuală probabilă dacă în urma discuţiei în Comisia multidisciplinară se consideră a fi un caz de fibroză pulmonară idiopatică (evoluţie spre agravare a parametrilor funcţionali respiratori sau starea clinică a pacientului face riscantă biopsia pulmonară).*

***III. Criterii de includere****, în tratamentul cu medicaţie antifibrotică:*

*a) criterii de includere tratament cu nintedanibum:*

*1. Adult cu fibroză pulmonară idiopatică în toate stadiile*

*2. Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică (conform paragrafului diagnostic), realizat cu maxim 5 ani în urmă*

*3. Absenţa altei cauze de boală pulmonară interstiţială pe baza criteriilor anamnestice, clinice şi a unei baterii minimale de teste imunologice (factor reumatoid, anticorp antinuclear, anticorpi antipeptid ciclic citrulinat). În prezenţa unor teste imunologice pozitive este necesar un consult reumatologic pentru excluderea unei colagenoze.*

*4. Evaluare funcţională respiratorie cu indice de permeabilitate bronşică (VEMS/CVF) mai mare decât limita inferioară a normalului*

*b) criterii de includere tratament cu pirfenidonum:*

*1. Adult cu fibroză pulmonară idiopatică uşoară sau moderată*

*2. Nefumător sau sevrat de fumat de cel puţin 3 luni*

*3. Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică (conform paragrafului diagnostic), realizat cu maxim 5 ani în urmă*

*4. Absenţa altei cauze de boală pulmonară interstiţială pe baza criteriilor anamnestice, clinice şi a unei baterii minimale de teste imunologice (factor reumatoid, anticorp antinuclear, anticorpi antipeptid ciclic citrulinat). În prezenţa unor teste imunologice pozitive este necesar un consult reumatologic pentru excluderea unei colagenoze.*

*5. Evaluare funcţională respiratorie cu indice de permeabilitate bronşică (VEMS/CVF) mai mare decât limita inferioară a normalului*

***IV. Criterii de excludere****, tratament cu medicaţie antifibrotică:*

*a) criterii de excludere tratament cu nintedanibum*

*1. Intoleranţă la nintedanibum sau excipienţi, arahide sau soia*

*2. Sarcină în evoluţie sau alăptare; persoanele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepţie eficient.*

*3. Insuficienţa hepatică moderată sau severă (Clasa Child-Pugh B, C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N)*

*4. Insuficienţa renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau boală renală terminală care necesită dializă*

*5. Utilizare concomitentă cu ketoconazol, eritromicină, ciclosporină*

*b) criterii de excludere tratament cu pirfenidonum*

*1. Intoleranţă la pirfenidonum sau excipienţi*

*2. Sarcină în evoluţie sau alăptare; persoanele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepţie eficient.*

*3. Insuficienţa hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) sau anomalii biologice hepatice (bilirubina totală > x 1 N, ALAT sau ASAT > 3 X N, fosfataza alcalină > x 2,5 N)*

*4. Insuficienţa renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau boală renală terminală care necesită dializă*

*5. Utilizare concomitentă cu fluvoxamină*

***Tratament:***

*Alegerea medicaţiei antifibrotice se va face ţinând seama de forma de boală, criteriile de excludere şi contraindicaţiile fiecărui produs.*

***a) tratament cu nintedanibum:***

*Doze: Doza uzuală este de 1 cp a 150 mg de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore, fără necesitatea titrării dozei la iniţierea tratamentului. Capsulele trebuie administrate cu alimente, înghiţite întregi, cu apă, şi nu trebuie mestecate sau zdrobite. Doza zilnică de 100 mg de două ori pe zi este recomandată a fi utilizată numai la pacienţii care nu tolerează doza zilnică de 150 mg de două ori pe zi. Dacă este omisă o doză, administrarea trebuie reluată cu următoarea doză recomandată, conform programului de administrare, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară. Doza zilnică maximă recomandată de 300 mg nu trebuie depăşită.*

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

***b) tratament cu pirfenidonum:***

*Doze: Medicamentul se administrează pe cale orală, fiind necesară titrarea dozei la iniţierea tratamentului. Zilele 1 - 7: o capsulă/compr. film. de 267 mg de trei ori pe zi (801 mg/zi). Zilele 8 - 14: două capsule/compr. film. de 267 mg de trei ori pe zi (1602 mg/zi). Doza uzuală se ia începând cu ziua 15: 1 comprimat a 801 mg de trei ori pe zi (2403 mg/zi), la intervale de 8 ore. Reconstituirea dozei zilnice de 2403 mg se poate obţine şi prin utilizarea a 3 capsule/compr. film. de 267 mg administrate de 3 ori pe zi, la interval de 8 ore. Medicamentul se ia asociat cu alimente pentru a evita intoleranţa digestivă (greaţă). Doza uzuală poate fi scăzută în caz de efecte adverse, până la cantitatea tolerată de pacient, dacă reacţiile adverse sunt severe se poate întrerupe tratamentul 1 - 2 săptămâni. Nu se recomandă doze mai mari de 2403 mg/zi pentru niciun pacient. Întreruperea tratamentului mai mult de 14 zile necesită reluarea tratamentului cu schema iniţială*

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

*NOTĂ. Cele două medicamente antifibrotice nu se asociază.*

*Efecte secundare. Medicul pneumolog curant este obligat să informeze pacientul asupra potenţialelor efecte secundare şi de a obţine confirmarea în scris a acestei informări. Medicul pneumolog curant este obligat să raporteze către ANMDM reacţiile adverse clinic semnificative.*

***Monitorizarea tratamentului***

*Este obligaţia medicului pneumolog curant. Ea constă în primul an din următoarele:*

*- Clinic şi biologic (transaminaze, bilirubină, fosfataza alcalină) cel puţin o dată pe lună în primele 6 luni apoi minim o dată la trei luni*

*- Funcţional respirator cel puţin de trei ori pe an (minim spirometrie şi DLco)*

*- Imagistic cel puţin o dată pe an prin examen CT (de înaltă rezoluţie cu secţiuni subţiri sub 3 mm)*

*Monitorizarea tratamentului după 1 an este particularizată în funcţie de caracteristicile pacientului (severitate, boli asociate, grad de dependenţă), fiind cel puţin anuală, ideal similară cu cea din primul an.*

***Oprirea tratamentului*** *cu medicaţie antifibrotică:*

*- Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul contrar indicaţiei medicale.*

*- Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei la tratament care nu răspunde la scăderea dozei,*

*- Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul unui efect considerat insuficient.*

***Contraindicaţii şi Precauţii:***

*a) Contraindicaţii utilizare nintedanibum:*

*- Hipersensibilitate la nintedanibum sau excipienţi*

*- Hipersensibilitate la arahide sau soia*

*- Insuficienţa hepatică moderată şi severă (Clasa Child-Pugh B sau C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N)*

*- Insuficienţa renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)*

*- Afecţiuni congenitale cu risc hemoragic*

*- Sindroame de hipocoagulabilitate congenitale*

*- Accident vascular cerebral recent*

*- Ischemie miocardică acută, dacă pacientul se află în perioada de tratament cu nintedanibum se întrerupe administrarea*

*- Perforaţia gastrică intestinală, nu se permite reluarea tratamentului*

*Precauţii utilizare nintedanibum:*

*• Monitorizarea cardiologică atentă a pacienţilor cu interval QT lung*

*• Tratamentul cu Nintedanib se opreşte înaintea oricărei intervenţii chirurgicale şi se poate relua la după minim 4 săptămâni postoperator, dacă pacientul este considerat vindecat.*

*• Au fost raportate cazuri de hemoragie în perioada ulterioară punerii pe piaţă (inclusiv la pacienţi cu sau fără tratament cu anticoagulante sau cu alte medicamente care ar putea cauza hemoragie). Prin urmare, acestor pacienţi trebuie să li se administreze tratament cu nintedanibum numai dacă beneficiul prevăzut depăşeşte riscul potenţial.*

*b) Contraindicaţii utilizare pirfenidonum:*

*- Hipersensibilitate la pirfenidonă sau excipienţi*

*- Insuficienţa hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) sau anomalii biologice hepatice (bilirubina totală > x 1 - 2 N, ALAT sau ASAT > 3 X N şi fosfataza alcalină > x 2,5 N)*

*- Insuficienţa renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)*

***Prescriptori***

*Tratamentul va fi iniţiat de medicul pneumolog curant şi poate fi continuat şi de medicul pneumolog din teritoriu în baza scrisorii medicale emisă de medicul pneumolog curant.*

***Modalităţi de prescriere:***

*Medicul pneumolog curant va întocmi un dosar ce va consta în:*

*1. Istoricul clinic al pacientului (ce va prezenta detalii asupra criteriilor de includere/excludere)*

*2. Raportul CT însoţit de imagini pe CD sau stick de memorie*

*3. Raportul anatomopatologic dacă este cazul*

*4. Explorare funcţională respiratorie (minim spirometrie şi DLco)*

*5. Alte investigaţii care să certifice îndeplinirea criteriilor de includere/excludere*

*6. Declaraţie de consimţământ informat a pacientului privind tratamentul recomandat*

*7. Fişa pacientului tratat cu medicaţie antifibrotică.*

*Consimţământul este obligatoriu la iniţierea tratamentului, precum şi pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică sau pacientul trece în grija altui medic pneumolog curant. Medicul pneumolog curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat, care face parte integrantă din dosarul pacientului.*

**#M7**

ANEXA 1

***Criterii de clasificare a imaginilor CT de fibroză pulmonară*** *(ATS/ERS):*

*1. Pneumopatie Interstiţială Uzuală (UIP) tipică*

*• Prezenţa aspectului de "fagure de miere" cu sau fără bronşiectazii/bronşiolectazii de tracţiune*

*• Leziunile predomină subpleural şi bazal (deşi pot exista leziuni şi la nivelul lobilor superiori)*

*• Prezenţa unor opacităţi de tip reticular subpleural*

*• Pot exista opacităţi de tip "geam mat" suprapuse peste opacităţile de tip reticular (dar să nu constituie leziunea dominantă)*

*2. Pneumopatie Interstiţială Uzuală (UIP) probabilă*

*• Prezenţa unor opacităţi de tip reticular subpleural şi bazal*

*• Prezenţa unor bronşiectazii/bronşiolectazii de tracţiune*

*• Pot exista opacităţi de tip "geam mat" suprapuse peste opacităţile de tip reticular (dar să nu constituie leziunea dominantă)*

*3. Aspect nedeterminat pentru Pneumopatie Interstiţială Uzuală (UIP)*

*• Predominanţa subpleurală şi bazală*

*• Opacităţi de tip reticular de mică amploare*

*• Opacităţi de tip "geam mat" de mică amploare sau distorsiuni*

*• Caracteristicile CT şi/sau distribuţia leziunilor fibrotice nu sugerează o etiologie specifică*

*4. Diagnostic alternativ - Leziuni care sugerează un alt diagnostic*

*• Chiste aeriene multiple, bilaterale, la distanţă de zonele de fibroză în fagure de miere*

*• Aspect în mozaic de opacifiere/air-trapping (bilateral, în cel puţin trei lobi)*

*• Predominanţa leziunilor de tip "geam mat"*

*• Micronoduli centorolobulari sau profunzi*

*• Opacităţi de tip condensare alveolară*

*• Leziuni predominante la nivelul zonelor peribronho-vasculare, perilimfatice sau în zonele superioare şi medii pulmonare*

**#M7**

ANEXA 2

***Criterii histopatologice*** *pentru diagnosticul de Pneumopatie interstiţială uzuală (ATS/ERS):*

*1. Pneumopatie interstiţială uzuală (UIP) tipică:*

*• aspect de fibroză densă/distorsiune arhitectonică marcată, ± zone în fagure de miere, cu distribuţie predominant subpleurală/paraseptală*

*• distribuţie parcelară a fibrozei la nivelul parenchimului pulmonar*

*• prezenţa de focare fibroblastice*

*• absenţa aspectelor care sugerează un diagnostic alternativ*

*2. Pneumopatie interstiţială uzuală (UIP) probabilă:*

*• aspect de fibroză/distorsiune arhitectonică marcată, ± zone în fagure de miere, cu distribuţie predominant subpleurală/paraseptală de mai mică amploare comparativ cu aspectul tipic*

*ŞI*

*• absenţa aspectelor care sugerează un diagnostic alternativ*

*SAU*

*• aspect exclusiv de fagure de miere*

*3. Pneumopatie interstiţială uzuală (UIP) nedeterminată*

*• fibroză/distorsiune arhitecturală cu caracteristici ce favorizează fie un alt pattern decât UIP sau caracteristice UIP secundar unei alte cauze*

*• unele caracteristici ale UIP, dar cu alte elemente care sugerează un diagnostic alternativ*

*4. Diagnostic alternativ:*

*• Caracteristici sau alte pattern-uri histologice ale altor pneumopatii interstiţiale idiopatice (absenţa focarelor fibroblastice, sau fibroză fină)*

*• Caracteristici histopatologice ce susţin alte boli (pneumonită de hipersensibilitate, histiocitoză cu celule Langerhans, sarcoidoză, limfangioleiomiomatoză etc.).*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 13, cod (L022B): EPOETINUM ÎN ANEMIA ONCOLOGICĂ**

**I. Indicaţia terapeutică**

1. Tratamentul anemiei şi simptomelor asociate la pacienţii adulţi cu cancer (tumori solide, sindroame limfoproliferative (ex: limfoame maligne, mielom multiplu, etc.)), la care se administrează chimioterapie.

2. Tratamentul anemiei şi simptomelor asociate la pacienţii cu sindroame mielodisplazice

**II. Criterii de includere în tratament**

- Tratamentul trebuie iniţiat numai la pacienţii adulţi cu cancer la care se administrează chimioterapie ce prezintă anemie medie (limitele hemoglobinei de 8 până la 10 g/dl), fără deficit de fier. Simptomele şi urmările anemiei pot varia în funcţie de vârstă, sex şi contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluţiei clinice şi a stării fiecărui pacient.

- Tratament de prima linie a anemiei simptomatice din sindroamele mielodisplazice cu risc scăzut sau intermediar - 1 la care eritropoetina serică </= 500 mUI/ml.

**III. Criterii de excludere**

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

- valori ale Hg < 8 g/dL în momentul iniţierii tratamentului cu epoetine

- anemie de altă cauză (deficite de fier, folaţi, vitamina B12)

- pacienţi cu aplazie eritroidă pură

- hipertensiune arterială grad înalt inadecvat controlată prin medicaţie antihipertensivă

- pacienţi cu risc de a dezvolta tromboza venoasă profundă

- pacienţi cu angina pectorală instabilă

**IV. Tratament**

Eritropoietinele trebuie administrate subcutanat la pacienţii cu anemie medie (concentraţia hemoglobinei < 10 g/dl [6,2 mmol/l] pentru a creşte hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl [7,5 mmol/l]).

Odată ce obiectivul terapeutic pentru un anumit pacient a fost atins, doza trebuie redusă cu 25 - 50% pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză pentru a menţine hemoglobina la un nivel care controlează simptomele anemiei.

Pacienţii trebuie atent monitorizaţi: dacă hemoglobina depăşeşte 12 g/dl (7,5 mmol/l) doza trebuie redusă cu aproximativ 25 - 50%. Tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depăşesc 13 g/dl (8,1 mmol/l). Tratamentul trebuie reluat cu doze cu aproximativ 25% mai mici decât doza anterioară după ce nivelurile hemoglobinei scad la 12 g/dl (7,5 mmol/l) sau mai jos.

Dacă hemoglobina creşte cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, doza trebuie scăzută cu 25 - 50%.

Terapia cu Epoetine trebuie întreruptă după maxim 3 luni după terminarea chimioterapiei, iar în cazul sindroamelor mielodisplazice - dacă nu se reuşeşte atingerea obiectivului de scădere a necesarului transfuzional într-un interval de 6 luni.

Doze

1. Epoetina alpha

Doza iniţială este de 150 UI/kg administrată subcutanat, de 3 ori pe săptămână sau 450 UI/kg subcutanat, o dată pe săptămână.

Trebuie ajustată doza în mod corespunzător pentru menţinerea valorilor hemoglobinei în intervalul de concentraţii dorite, între 10 şi 12 g/dl (6,2 şi 7,5 mmol/l).

Datorită variabilităţii intra-individuale, se pot observa ocazional concentraţii individuale ale hemoglobinei care depăşesc sau sunt inferioare intervalului de concentraţii dorite ale hemoglobinei pentru un anumit pacient. Variabilitatea valorilor hemoglobinei trebuie controlată prin ajustarea dozei, luând în considerare un interval de concentraţii dorite ale hemoglobinei cuprins între 10 g/dl (6,2 mmol/l) şi 12 g/dl (7,5 mmol/l). Trebuie evitate concentraţiile hemoglobinei care depăşesc constant 12 g/dl (7,5 mmol/l).

În cazul în care concentraţia hemoglobinei a crescut cu cel puţin 1 g/dl (0,62 mmol/l) sau numărul reticulocitelor a crescut >/= 40000 celule/µl faţă de valorile iniţiale după 4 săptămâni de tratament, doza trebuie să rămână la 150 UI/kg de 3 ori pe săptămână sau 450 UI/kg o dată pe săptămână.

În cazul în care concentraţia hemoglobinei creşte cu mai puţin de 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) şi numărul reticulocitelor a crescut cu < 40000 celule/µl faţă de valorile iniţiale la un interval de 8 - 9 săptămâni de la iniţiere se poate creşte doza la 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână. Dacă după încă 4 săptămâni de tratament cu 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână, hemoglobina a crescut >/= 1 g/dl (>/= 0,62 mmol/l) sau numărul reticulocitelor a crescut >/= 40000 celule/µl, doza trebuie să rămână 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână.

Se ajustează doza pentru menţinerea concentraţiilor de hemoglobină între 10 g/dl 12 g/dl (6,2 şi 7,5 mmol/l).

Dacă concentraţia hemoglobinei creşte cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) pe lună, sau dacă concentraţia hemoglobinei depăşeşte 12 g/dl (7,5 mmol/l), se reduce doza de epoetină alpha cu aproximativ 25 până la 50%.

2. Epoetina beta

Doza săptămânală iniţială este de 30000 UI. Aceasta poate fi administrată sub forma unei singure injecţii pe săptămână sau în doze divizate de 3 până la 7 ori pe săptămână. Doza poate fi ajustată în funcţie de valoarea hemoglobinei în dinamică.

Valoarea hemoglobinei nu trebuie să depăşească 12 g/dL pe perioada tratamentului.

Doză maximă nu trebuie să depăşească 60000 UI pe săptămână.

3. Epoetina zeta

Doza iniţială recomandată este de 150 UI/kg. Aceasta este administrată de 3 ori pe săptămână, prin injectare subcutanată. Alternativ, se poate administra o singură doză iniţială de 450 UI/kg o dată pe săptămână. În funcţie de modul în care anemia răspunde la tratament, doza iniţială poate fi ajustată de către medicul curant.

Valoarea hemoglobinei nu trebuie să depăşească 12 g/dL pe perioada tratamentului.

4. Darbepoietina

Doza iniţială recomandată este de 500 pg (6,75 µg/kg), administrat o dată la 3 săptămâni. Săptămânal se poate administra doza care corespunde la 2,25 µg/kgc. Dacă răspunsul clinic al pacientului este inadecvat după 9 săptămâni, atunci terapia ulterioară poate fi ineficace.

**V. Monitorizarea tratamentului:**

Înainte de iniţierea tratamentului:

- hemoleucograma completă cu frotiu de sânge periferic şi reticulocite

- feritina serică sau sideremie şi CTLF

- Vitamina B12, folaţi

- uree, creatinina

- medulograma (cazuri selecţionate)

- Test Coombs (când se suspicionează existenţa hemolizei)

- Dozare eritropoetina serică (în cazul diagnosticului de sindrom mielodisplazic)

Toate cauzele anemiei trebuie luate în considerare şi corectate anterior iniţierii terapiei cu Epoetine.

Periodic:

- hemoleucograma completă

Utilizare cu prudenţă:

- pacienţii cu afecţiuni hepatice

- pacienţii cu siclemie

- pacienţii cu epilepsie

**VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Epoetine**

1. În cazul în care concentraţia hemoglobinei creşte cu mai puţin de 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) în 8 - 9 săptămâni de la iniţiere faţă de valorile iniţiale, răspunsul la tratament este puţin probabil şi tratamentul trebuie întrerupt.

2. Tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depăşesc 12 g/dl.

3. În cazul sindroamelor mielodisplazice - dacă nu se reuşeşte atingerea obiectivului de scădere a necesarului transfuzional într-un interval de 6 luni.

**VII. Prescriptori:**

Tratamentul cu epoetine se iniţiază şi se continuă de către medicii din specialităţile hematologie şi oncologie medicală.

**#M16**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 14 cod (L034K): BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ***

*Boala inflamatorie intestinală (BII) cuprinde B. Crohn (BC), colita ulcerativă (CU) şi colita în curs de clasificare (Colita nedeterminată).*

*Diagnosticul complet şi stabilirea strategiei terapeutice, inclusiv indicaţia tratamentului biologic se face prin internare în serviciile de Gastroenterologie care au dotările minime necesare: laborator performant, (şi calprotectina, eventual şi cu evaluarea nivelului seric şi al anticorpilor împotriva produşilor biologici), posibilitatea efectuării endoscopiei digestive superioare şi inferioare, Ecografie, ecoendoscopie, imagistică (enteroCT, RMN, Capsula endoscopică). Decizia de întrerupere sau schimbare a agentului terapeutic se face de asemenea prin internare în servicii de gastroenterologie. Urmărirea periodică a pacienţilor cu BII se poate face şi prin ambulatoriile de gastroenterologie sau internare de zi.*

*Pentru administrarea agenţilor biologici, pacientul trebuie să semneze Formularul de Consimţământ Informat al pacientului.*

*Pacienţii vor fi înscrişi în Registrul naţional de BII: IBD-Prospect (la data la care acesta va deveni operaţional)*

***I. Criterii de diagnostic***

*1. Pentru diagnosticul de boală Crohn este necesară existenţa criteriilor clinice (numărul scaunelor/24 h, sensibilitate abdominală, scădere din greutate, febră, tahicardie), biologice (VSH, PCR, calprotectina, lactoferina, anemie, hipoalbuminemie) endoscopice (VCE): (afte, ulcere serpigionoase, aspect de piatră de pavaj, afectarea lumenului) histologice (când este posibilă biopsia) (inflamaţie trasmurală, granulom inflamator). Evaluarea gravităţii se poate face complementar şi prin calcularea scorului CDAI.*

*2. Pentru diagnosticul de colită ulcerativă - scaune diareice cel mai adesea cu sânge, tahicardie, sensibilitate abdominală, febră, probe inflamatorii (VSH, leucocitoza, PCR; calprotectina, anemie) endoscopic sunt prezente parţial sau în totalitate: dispariţia desenului vascular, friabilitate, eroziuni, ulcere, sângerări spontane iar histologic se constată infiltrat inflamator în lamina proprie, cript-abcese. Colita ulceroasă fulminantă şi colita în curs de clasificare se prezintă cu leziuni extinse (colita stângă extinsă, pancolită) şi cu toate criteriile de diagnostic amintite foarte alterate (mai mult de 10 scaune cu sânge, febră, VSH, PCR, calprotectina la valori ridicate etc.).*

*3. Pentru ambele afecţiuni este necesar să existe la iniţierea terapiei biologice:*

*- Consimţământul informat al pacientului*

*- Excluderea altor cauze de colită (infecţioasă, cu atenţie la C. difficile, cu CMV, de iradiere, ischemică, diverticulară, medicamentoasă)*

*- Screening infecţios - pentru infecţiile sistemice semnificative (HIV; VHB; VHC, TBC), tratamentul anti TNF α se va iniţia numai după obţinerea avizului favorabil al specialistului pneumolog (în cazul TB). Infecţia cu VHC nu este o contraindicaţie, dar pacientul trebuie monitorizat; infecţia cu VHB este o contraindicaţie relativă; dacă tratamentul cu antiTNF este indispensabil, trebuie precedat de iniţierea tratamentului antiviral cu analogi nucleozidici/nucleotidici, iar pacientul trebuie monitorizat adecvat.*

*- Screening pentru neoplazii, afecţiuni autoimune sau demielinizante, în funcţie de riscul individualizat al pacientului*

*- Screening imagistic (RMN) pentru abcese (intraabdominale/pelvine) care ar contraindica terapia, la pacienţii cu boala Crohn forma fistulizantă*

*- Verificarea inexistenţei contraindicaţiilor pentru tratamentul biologic.*

*- Verificarea tuturor caracteristicilor prezentate în RCP-ul şi aprobarea ANMDMR a medicamentului prescris (indicaţii, contraindicaţii, mod de preparare şi administrare, reacţii adverse, etc.)*

***II. Principii terapeutice în BII***

*1. Tratamentul BII urmăreşte amendarea fazei acute sau a reaprinderilor, instalarea remisiunii şi menţinerea stării de remisiune.*

*2. Cu excepţia unor forme grave tratamentul BII se desfăşoară în trepte pe principiul step-up, adică se începe cu terapia standard monoterapie, standard-terapie asociată, terapie biologică.*

*3. În formele acute sunt indicate: preparatele 5-ASA, prednisonul şi terapia biologică (nu imunomodulatoarele, cu excepţia metotrexatului)*

*4. Pentru tratamentul de menţinere a remisiunii sunt indicate preparatele 5-ASA, imunomodulatoarele, şi tratamentul biologic (nu corticoizii)*

***III. Tratamentul standard***

***1. Colita ulcerativă:***

*a. Preparatele 5-ASA (sulfasalazină-tb, mesalazină:-tb, supozitoare, clismă, olsalazină-tb) reprezintă prima treaptă de tratament în CU în toate formele evolutive atât în inducţia remisiunii şi pentru menţinerea acesteia. Cel mai utilizat preparat este mesalazina (Salofalk, Pentasa) cu următoarele indicaţii:*

*- Supozitoare: 1 g/24 în proctite (rectite)*

*- Clisme sau spume: 1 g - 4 g/24 h în proctite şi colite stângi (până la 60 cm)*

*- Comprimate: 2 - 4 g/zi. Colite stângi, colite stângi extinse, pancolite*

*În remisiune - menţinerea remisiunii dozele se reduc, prin tatonare, la jumătate.*

*b. Corticosteroizii (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison) se administrează în formele refractare la terapia cu compuşii 5-ASA şi în formele moderat-severe şi severe de CU. Prednisonul se administrează în doze de (0,5 - 1 mg/kgc sau echivalentul metilprednisolon oral) maxim 40 - 60 mg/24 h.*

*Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortisonul (200 - 300 mg/zi) (200 - 400 mg/zi) se administrează iv în formele severe.*

*Corticoticoizii nu sunt indicaţi în remisiune şi menţinerea remisiunii.*

*c. Imunomodulatoarele: Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24 h, 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5 mg/Kg corp/24 h, sunt utile pentru menţinerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3 - 4 luni de administrare. Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi.*

*Metotrexatul (25 mg im/săptămână) poate fi administrat şi în faza acută.*

***2. Boala Crohn (BC)***

*a. Preparatele 5-ASA - sunt indicate doar în formele uşoare şi moderate cu localizare ileocolică sau colonică (Pentasa 2 - 4 g/24 h, Salofalk 3 - 4,5 g/zi) atât la iniţiere cât şi pentru menţinerea remisiunii dacă aceasta s-a obţinut.*

*b. Corticosteroizii: (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison, Budesonid) se administrează la formele refractare la terapia cu compuşii 5-ASA şi în formele moderat-severe şi severe de BC. Prednisonul se administrează în doze de 0,5 - 1 mg/kgc maxim 40 - 60 mg/24 h. Budesonidul (3 - 9 mg/24 h) poate fi o alternativă cu efecte adverse mai reduse.*

*Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortizonul (200 - 400 mg/zi) se administrează iv în formele severe.*

*Corticoticoizii nu sunt indicaţi în remisiune şi menţinerea remisiunii.*

*c. Imunomodulatoarele: Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24 h, 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5 mg/Kg corp/24 h, sunt utile pentru menţinerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3 - 4 luni de administrare. Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi.*

*d. Metotrexatul (25 mg im/săptămână poate fi administrat şi în faza acută*

*e. Antibioticele cu spectru larg (Metronidazol, Ciprofloxacina, Rifaximina) sunt utilizate în tratamentul complicaţiilor supurative ale BC (abcese supuraţii perianale, exacerbări bacteriene suprastricturale)*

***IV. Tratamentul biologic (agenţi biologici şi alte produse de sinteză)***

*Indicaţiile tratamentului biologic (infliximab - original şi biosimilar cu administrare intravenoasă sau subcutană, adalimumab - original şi biosimilar, vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib):*

***1. Boala Crohn:***

*a. Pacienţi adulţi, cu boala Crohn moderată sau severă, cu eşec la tratamentul standard corect condus: corticosteroizi (40 - 60 mg + Imunomodulatori (Azatioprină - 2,5 mg/kg, sau -6 MP - 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg intramuscular/săpt) sau la pacienţii cu cortico-dependenţă, intoleranţă sau contraindicaţii la corticoizi.*

*b. Boala Crohn fistulizantă, fără răspuns la tratamentul standard, în absenţa abceselor (ecoendoscopie endorectală, RMN)*

*c. Postoperator la pacienţii cu risc de reactivare a b. Crohn (clinic, biologic, endoscopic)*

*d. Pacienţi cu boala Crohn severă - (fulminantă) care nu răspund în 3 - 5 zile la tratamentul intens cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon/zi), sau la pacienţii cu boală severă şi minim 2 dintre următoarele caracteristici: debutul sub 40 ani, markerii inflamaţiei peste valorile normale, prezenţa afectării perianale de la debut, pacienţi cu fenotip fistulizant sau stenozant). În aceste cazuri terapia biologică singură sau în asociere cu un imunosupresor poate constitui prima linie de tratament.*

*e. Copiii mai mari de 6 ani, cu boala Crohn, cu răspuns inadecvat la terapia standard incluzând terapia nutriţională, corticoterapia şi/sau imunomodulatoare (Azatioprina sau 6-mercaptupurina şi/sau Metrotrexat), sau care au intoleranţă la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale pot fi trataţi cu adalimumab (forme moderate sau severe de boală) sau cu infliximab (forme severe).*

***2. Colita ulcerativă***

*a. Colită ulcerativă activă moderată sau severă, cu localizare stângă sau stângă extinsă - pancolită, la pacienţii adulţi, aflaţi în eşec terapeutic la terapia standard (5-ASA: 2 - 4 g + Prednison (40 - 60 mg) + Imunomodulator (AZA 2 - 2,5 mg/kg, sau 6-MP 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg im/săpt)*

*b. Copii de la vârsta de 6 ani, cu colită ulcerativă activă, cu răspuns inadecvat la tratamentul standard, inclusiv la corticosteroizi şi/sau 6-mercaptopurina (6-MP) sau azatioprina sau care au intoleranţă la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale, pot fi trataţi cu adalimumab (forme moderate sau severe de boală) sau cu infliximab (forme severe de boală).*

*c. Colită ulcerativă/colită în curs de clasificare, acută gravă (colită fulminantă), în cazul eşecului terapiei după 3 - 5 zile cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon) cu dimensiunile lumenului colonului sub 5,5 cm (eco, CT) - indicaţie numai pentru infliximab.*

*NOTĂ*

*-* ***Vedolizumab*** *se poate administra la pacienţii adulţi cu Boala Crohn sau colită ulcerativă, forme clinice moderat până la sever active, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranţă la tratamentul convenţional sau la un antagonist al factorului alfa de necroză tumorală (TNFα).*

*-* ***Vedolizumab*** *se poate administra şi ca tratament biologic de prima linie la pacienţii adulţi cu Boala Crohn, forme clinice moderat până la sever active, naivi la anti-TNF alfa, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranţă la tratamentul convenţional*

*-* ***Ustekinumab*** *se poate administra la pacienţii adulţi cu boala Crohn activă sau colită ulcerativă activă, forme moderate până la severe, care au avut un răspuns necorespunzător, au încetat să mai răspundă sau au dezvoltat intoleranţă fie la tratamentele convenţionale, fie la medicamentele anti TNF-alfa sau în cazul în care aceste tratamente le sunt contraindicate din punct de vedere medical*

*-* ***Tofacitinib*** *se poate administra la pacienţii adulţi cu colită ulcerativă activă, formă moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul terapeutic sau nu au tolerat fie tratamentul convenţional, fie un agent biologic.*

*A. Tratamentul de inducţie:*

*• Adalimumab - original şi biosimilar cu administrare subcutanată:*

*- la adulţi - 160 mg iniţial, urmat de 80 mg la 2 săptămâni şi, ulterior, 40 mg la fiecare 2 săptămâni în colita ulcerativă*

*- la adulţi - 160 mg iniţial (sau 80 mg) urmat de 80 mg (sau 40 mg) la două săptămâni, în b. Crohn*

*- copii cu greutatea < 40 kg - 40 mg iniţial, urmat de 20 mg la 2 săptămâni; în cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 80 mg în săptămâna 0 şi 40 mg în săptămâna 2. Ulterior, doza recomandată, în ambele scheme, este de 20 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn; în colita ulcerativă - 80 mg iniţial (săptămâna 0) urmată de 40 mg în săptămâna 2, doza de întreţinere recomandată, începând cu săptămâna 4 fiind de 40 mg la 2 săptămâni*

*- copii cu greutatea >/= 40 kg - 80 mg iniţial, urmat de 40 mg în săptămâna 2, iar ulterior - 40 mg la fiecare* ***2*** *săptămâni. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 160 mg în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămâna 2 şi câte 40 mg la fiecare 2 săptămâni ulterior - în b. Crohn; în colita ulcerativă - 160 mg iniţial (săptămâna 0) urmată de 80 mg în săptămâna 2, doza de întreţinere recomandată, începând cu săptămâna 4 fiind de 80 mg la 2 săptămâni*

*• Infliximab - original şi biosimilar*

*- la adulţi şi copii > 6 ani inducţia se face doar cu infliximab cu administrare intravenoasă cu 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 3 aplicaţii (la 0, 2 şi 6 săptămâni) - în b. Crohn şi colita ulcerativă.*

*NOTĂ -* ***Infliximab cu administrare subcutană (120 mg pen preumplut)*** *- se administrează doar după inducţia cu infliximab administrat intravenos 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 2 aplicaţii (în săptămânile 0 şi 2), la distanţa de 4 săptămâni (săptămâna 6) ca tratament de întreţinere*

*• Vedolizumab*

*- La adulţi - 300 mg în perfuzie intravenoasă la 0, 2 şi 6 săptămâni - în b. Crohn şi colită ulcerativă.*

*- pacienţii cu boală Crohn care nu au răspuns la tratament în săptămânile 0, 2, 6 pot beneficia de administrarea unei perfuzii adiţionale de Vedolizumab 300 mg în săptămâna 10*

*- În b. Crohn, pentru Vedolizumab administrat ca prima linie tratament biologic la pacienţii naivi la anti TNFalfa, tratamentul de inducţie (S0, S2 şi S6) va fi suportat integral de către compania deţinătoare a autorizaţiei de punere pe piaţă pentru pacienţii eligibili, pe măsura înrolării acestora în tratament*

*• Ustekinumab*

*- Tratamentul de inducţie va fi suportat integral de către compania deţinătoare a autorizaţiei de punere pe piaţă pentru pacienţii eligibili, pe măsura înrolării acestora în tratament*

*- Tratamentul se va iniţia cu o singură doză cu administrare intravenoasă pe o perioadă de cel puţin 1 oră în funcţie de greutatea corporală, care se va calcula conform tabelului. (Tabel 1)*

*Tabel 1. Doza tratamentului de inducţie cu ustekinumab (se utilizează exclusiv flacoanele de 130 mg)*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Greutatea pacientului | Doza recomandată |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| </= 55 kg | 260 mg - 2 flacoane |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| > 55 kg până la </= 85 kg | 390 mg - 3 flacoane |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| > 85 kg | 520 mg - 4 flacoane |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*• Tofacitinib*

*- Tratamentul se va iniţia prin administrarea unei doze de 10 mg pe cale orală de două ori pe zi, pentru perioada de inducţie, timp de 8 săptămâni. Pentru pacienţii care nu ating beneficiul terapeutic adecvat înainte de săptămâna 8, doza de inducţie de 10 mg de două ori pe zi poate fi extinsă pentru o perioadă suplimentară de 8 săptămâni (16 săptămâni în total), urmată de 5 mg de două ori pe zi pentru menţinere.*

*- Tratamentul de inducţie cu tofacitinib trebuie întrerupt la orice pacient care nu prezintă nici o dovadă de beneficiu terapeutic până în săptămâna a 16-a.*

*- Se recomandă ca tratamentul să nu fie iniţiat la pacienţii cu risc pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienţi >/= 65 ani, fumători sau foşti mari fumători, cu un număr absolut de limfocite mai mic de 750 celule/mm3, număr total de neutrofile < 1000/mm3, valoarea Hb < 9 g/dl*

*B. Tratamentul de menţinere a remisiunii:*

*•* ***Infliximab*** *(original şi biosimilar) 5 mg/kg în perfuzie lentă, la interval de 8 săptămâni în perfuzie intravenoasă.* ***Infliximab cu administrare subcutană*** *- 120 mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni.*

*•* ***Switch-ul la şi de la infliximab subcutanat***

*- În schema de menţinere* ***switch-ul de la infliximab intravenos (în schema de menţinere)*** *la infliximab subcutanat trebuie să se efectueze cu prima administrare de infliximab subcutanat la 8 săptămâni de la ultima administrare a dozei de infliximab intravenos (adică în locul dozei programate pentru administrarea iv)*

*- Există date insuficiente referitoare la switch-ul de la infliximab intravenos la infliximab subcutanat la pacienţii care au primit mai mult de 5 mg/kgc infliximab intravenos la 8 săptămâni*

*- Nu sunt disponibile informaţii privind switch-ul de la infliximab subcutanat la infliximab intravenos*

*- În cazul omiterii unei doze de infliximab subcutanat aceasta trebuie administrată imediat dacă au trecut mai puţin de 7 zile de la doza programată, iar în cazul omiterii dozei mai mult de 8 zile se va aştepta până la data corespunzătoare programării din regimul iniţial, ulterior se continua cu administrarea regimului original.*

*- Dacă un pacient cu boala Crohn activă, fistulizată nu prezintă răspuns terapeutic după 6 doze (adică 2 perfuzii intravenoase şi 4 injecţii subcutanate), nu trebuie administrat în continuare tratament cu infliximab.*

*- Dacă un pacient cu colită ulcerativă nu prezintă răspuns terapeutic după 6 doze (adică 2 perfuzii intravenoase şi 4 injecţii subcutanate), continuarea terapiei trebuie reevaluată cu atenţie.*

*•* ***Adalimumab****, (original şi biosimilar) subcutanat, 40 mg la fiecare 2 săptămâni pentru pacienţii adulţi. Pentru copii cu greutatea < 40 kg - 20 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn şi 40 mg la fiecare 2 săptămâni - în colita ulcerativă. Pentru copii cu greutatea >/= 40 kg - 40 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn şi 80 mg la fiecare 2 săptămâni - în colita ulcerativă*

*•* ***Vedolizumab*** *- 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 8 săptămâni SAU Vedolizumab 108 mg cu administrare subcutanată la fiecare 2 săptămâni (nota - vedolizumab cu administrare subcutanată se poate utiliza după cel puţin 2 perfuzii intravenoase, iar prima doză trebuie administrată sub supraveghere medicală la data corespunzătoare următoarei doze care ar fi fost programate prin perfuzie intravenoasă).*

*- La pacienţii cu boala Crohn, naivi la anti-TNF alfa, pentru care s-a iniţiat tratamentul cu Vedolizumab ca primă linie de tratament biologic, se utilizează în tratamentul de menţinere a remisiunii doar Vedolizumab 108 mg cu administrare subcutană la fiecare 2 săptămâni*

*- La adulţii care au prezentat o diminuare a răspunsului la Vedolizumab cu administrare intravenoasă (300 mg) se poate optimiza tratamentul prin administrarea Vedolizumab 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 4 săptămâni.*

*- Nu sunt disponibile suficiente date pentru a determina dacă pacienţii care prezintă o descreştere a răspunsului la tratamentul de întreţinere cu vedolizumab cu administrare subcutanată (108 mg) ar beneficia de o creştere a frecvenţei de administrare, şi nici privind tranziţia pacienţilor de la vedolizumab cu administrare subcutanată la vedolizumab prin perfuzie intravenoasă*

*- Este necesară respectarea procedurii de preparare şi administrare conform RCP.*

*•* ***Ustekinumab*** *- subcutan, 90 mg. Prima administrare va fi efectuată la 8 săptămâni de la doza de inducţie, ulterior la fiecare 12 săptămâni.*

*- Pacienţii cu răspuns inadecvat la 8 săptămâni după prima administrare subcutanată, pot primi o a doua doză subcutanată la acest moment.*

*- Pacienţii care pierd răspunsul la administrarea la 12 săptămâni pot optimiza tratamentul prin creşterea frecvenţei de administrare la fiecare 8 săptămâni.*

*- Ulterior pacienţii beneficiază de administrarea de ustekinumab subcutanat la 8 sau la 12 săptămâni în funcţie de evaluarea clinică.*

*•* ***Tofacitinib*** *- Doza recomandată este de 5 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi.*

*- Nu este recomandat tratamentul de menţinere la pacienţii cu CU care prezintă factori de risc pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienţi >/= 65 ani, fumători sau foşti mari fumători la o doză de 10 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi cu excepţia situaţiei în care nu există o alternativă adecvată de tratament disponibilă.*

*- Pentru pacienţii cu CU care nu prezintă un risc crescut de/pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienţi >/= 65 ani, fumători sau foşti mari fumători, tofacitinib 10 mg pe cale orală de două ori pe zi poate fi avut în vedere dacă pacientul prezintă o scădere a răspunsului la tofacitinib 5 mg de două ori pe zi şi nu a răspuns la opţiunile alternative de tratament pentru colita ulcerativă, precum tratamentul cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală (inhibitori de TNF).*

*- Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi pentru tratamentul de menţinere trebuie utilizat pentru cea mai scurtă durată posibilă. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă necesară pentru menţinerea răspunsului.*

*- La pacienţii care au răspuns la tratamentul cu tofacitinib, tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus şi/sau întrerupt, în conformitate cu standardul de îngrijire.*

*- Nota bene!*

*- Se recomandă examinarea periodică a pielii tuturor pacienţilor pentru a exclude melanomul.*

*- Medicii prescriptori trebuie să discute cu pacienţii despre riscurile asociate administrării de JAK.*

*C. Evaluarea răspunsului terapeutic*

*Răspunsul terapeutic la medicamentele anti TNF va fi evaluat la 12 săptămâni de la iniţierea terapiei şi, ulterior, la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Lipsa răspunsului primar la 12 săptămâni impune renunţarea la terapia iniţiată.*

*Răspunsul terapeutic la Vedolizumab va fi evaluat la 10 săptămâni de la iniţierea terapiei, la pacienţii cu colită ulcerativă şi boala Crohn şi la săptămâna 14 pentru pacienţii cu boală Crohn care au beneficiat de perfuzia adiţională la săptămâna 10, ulterior la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. La pacienţii cu boala Crohn tratamentul trebuie oprit dacă nu se observă niciun beneficiu terapeutic până în săptămâna 14. Tratamentul la pacienţii cu colită ulcerativă trebuie oprit dacă nu se observă niciun beneficiu terapeutic până în săptămâna 10.*

*Evaluarea răspunsului la ustekinumab se va face la 8 săptămâni de la administrarea dozei de inducţie intravenos şi la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menţinere administrată la 8 săptămâni, ulterior la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se va lua în considerare oprirea tratamentului dacă nu există un răspuns terapeutic la 16 săptămâni de la administrarea dozei de inducţie intravenos sau la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menţinere administrate la 8 săptămâni.*

*Evaluarea răspunsului la tofacitinib se va face la 8 săptămâni de la iniţierea terapiei. În cazul răspunsului clinic, se continuă cu doza de întreţinere de 5 mg de 2 ori pe zi, iar în cazul lipsei de răspuns, la 8 săptămâni se poate continua până la 16 săptămâni doza de 10 mg de 2 ori pe zi. După obţinerea remisiunii clinice, monitorizarea ulterioară se face la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se va lua în considerare oprirea tratamentului dacă nu există un răspuns terapeutic la 16 săptămâni de la începerea tratamentului. După întreruperea tratamentului, posibilitatea reluării acestuia se poate face la decizia medicului prescriptor în conformitate cu RCP produs*

*Răspunsul terapeutic va fi apreciat prin încadrarea într-una dintre următoarele categorii:*

*1. Pentru boala Crohn:*

*- Remisiune clinică (dispariţia simptomelor clinice) clinico-biologică (dispariţia simptomelor şi a alterărilor biologice existente) endoscopică (vindecarea mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii) - Fistulele se închid iar scorul CDAI < 150 puncte.*

*- Răspuns parţial - ameliorare clinico-biologică (ameliorarea simptomelor, reducerea cu 50% a valorilor probelor biologice faţă de start) scăderea scorului CDAI cu > 100 puncte scăderea drenajului fistulelor cu > 50%*

*- Recădere - pierderea răspunsului: reapariţia simptomelor, a modificărilor biologice, endoscopice. Valoare predictivă ridicată: creşterea calprotectinei fecale.*

*2. Pentru colita ulcerativă:*

*- Remisiune clinică - dispariţia simptomelor, clinico-biologică (fără simptome şi probe biologice normale), endoscopică (vindecare mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii de tip acut):*

*- Răspuns terapeutic: ameliorare clinico-biologică, eventual endoscopică cu persistenţa eritemului, granulaţiei şi ştergerea desenului vascular*

*- Recădere - pierderea răspunsului terapeutic: reapariţia simptomelor, modificărilor biologice (valoare predictivă calprotectina fecală), endoscopice şi histologice.*

*- Monitorizare după obţinerea remisiunii*

*Din 6 luni în 6 luni prin examinare clinică, biochimică, calprotectina fecală, eventual endoscopică/RMN dacă valoarea calprotectinei este crescută.*

*- Recăderea sau pierderea secundară a răspunsului la tratament.*

*Recomandări:*

*- Verificarea complianţei la tratament*

*- Excluderea unei alte cauze a simptomatologiei (prezenţa unui abces, infecţia cu CMV sau C. difficile, etc.) şi reevaluarea răspunsului terapeutic după corectarea cauzei respective.*

*- Optimizare a terapiei prin una dintre variantele:*

*• Creşterea empirică a dozelor şi/sau scăderea intervalului de administrare pentru biologicul/biosimilarului antiTNF folosit anterior, urmată de reevaluarea răspunsului terapeutic la 12 săptămâni.*

*• Schimbarea agentului antiTNF/Vedolizumab cu Vedolizumab/anti TNF, sau antiTNF/Ustekinumab cu Ustekinumab/anti TNF sau antiTNF/tofacitinib cu tofacitinib/anti TNF pentru situaţiile în care pacientul nu a obţinut remisiunea clinică după perioada de inducţie sau după creşterea dozelor şi sau scăderea intervalului de administrare, precum şi pentru situaţiile de recădere sau intoleranţa inacceptabilă la tratament.*

*Adăugarea unui imunomodulator (AZA) - poate ameliora răspunsul şi prelungi remisiunea.*

*• Verificarea nivelului seric al agentului antiTNF şi anticorpilor antidrog specifici şi ghidarea terapiei în funcţie de rezultatul acestor determinări (opţiune ideală dar cu accesibilitate foarte limitată în prezent): oprirea tratamentului (nivel normal - fără anticorpi), creşterea dozelor (sau scurtarea intervalului) la nivel scăzut fără anticorpi, schimbarea agentului biologic la nivel scăzut şi prezenţa anticorpilor - (ultimele două variante doar pentru infliximab).*

*• Schimbarea (swich-ul) tratamentului de la originalul de antiTNF la biosimilar şi invers sau între biosimilare fără avizul/recomandarea medicului prescriptor nu este acceptată.*

*• La pacienţii cu boala Crohn care au întrerupt tratamentul cu ustekinumb, reluarea tratamentului cu administrarea subcutanată la 8 săptămâni este sigură şi eficientă.*

***V. Prescriptori*** *- tratamentul se prescrie şi se monitorizează de către medicii în specialităţile gastroenterologie (toate terapiile), pediatrie (pentru terapiile accesibile copiilor), gastroenterologie pediatrică (pentru terapiile accesibile copiilor), medicina internă (pentru toate terapiile), chirurgie (pentru tratamentul standard) medicină de familie (pentru tratamentul standard la indicaţia medicului specialist) aflaţi în contract cu o casă de asigurări de sănătate.*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 15, cod (L039M): ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ - AGENŢI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM\*\*1, ETANERCEPTUM\*\*1, ABATACEPTUM\*\*1, TOCILIZUMABUM\*\*1, GOLIMUMABUM\*\*1**

Artrita idiopatică juvenilă (AIJ; alte denumiri: artrita cronică juvenilă, artrita reumatoidă juvenilă) reprezintă un grup heterogen de afecţiuni caracterizate prin durere, tumefiere şi limitarea mobilităţii articulaţiilor, persistente în timp. În formele sale severe, AIJ determină întârzierea creşterii, deformări articulare, complicaţii oculare şi dizabilitate permanentă. O proporţie însemnată a copiilor dezvoltă distrugeri articulare care necesită endoprotezare precoce. Prevalenţa AIJ este de 0,1 la 1000 copii.

Obiectivele terapiei: controlul inflamaţiei, reducerea distrugerilor articulare, prevenirea handicapului funcţional şi ameliorarea calităţii vieţii.

**I. Criterii de includere a pacienţilor cu artrită idiopatică juvenilă** în tratamentul cu blocanţi de TNFα (etanercept, adalimumab, golimumab), abatacept, tocilizumab:

- este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii (1 - 5):

**1. Vârsta şi greutate:**

1.1. pacienţi cu vârsta între 1 - 18 ani pentru tocilizumab subcutanat;

1.2. pacienţi cu vârstă între 2 - 18 ani pentru etanercept, adalimumab şi tocilizumab intravenos;

1.2. pacienţi cu vârstă între 6 - 18 ani pentru abatacept;

1.3. pacienţi cu greutate de cel puţin 40 kg pentru golimumab.

**2. Prezenţa uneia dintre formele active de boală**

Se defineşte ca artrită activă:

- tumefierea sau, dacă tumefierea nu este prezentă, limitarea mişcării însoţită de durere pasivă (sensibilitate la palpare) şi/sau activă (durere la mobilizare).

Următoarele forme de AIJ pot beneficia de terapie biologică:

2.1. **AIJ cu cel puţin 3 articulaţii** cu mobilitate diminuată şi durere la mişcare, sensibilitate la presiune sau ambele, iar în cazul asocierii cu **uveită** indiferent de numărul de articulaţii, dacă boala nu a fost controlată cu remisive sintetice convenţionale.

2.2. **AIJ poliarticulară** sau cu formă oligoarticulară extinsă care afectează în evoluţie 5 sau mai multe articulaţii.

2.3. **Artrita asociată cu entezita:** prezenţa artritei şi a entezitei respectiv artrita sau entezita însoţite de cel puţin două dintre următoarele:

- artrita la un băiat cu vârsta peste 6 ani;

- sensibilitate a articulaţiilor sacroiliace şi/sau dureri lombo-sacrale de tip inflamator şi imagistică sugestivă (IRM)

- antigenul HLA-B27 prezent

- uveita anterioară acută

- antecedente heredo-colaterale (spondilită anchilozantă, artrită cu entezită, sacroiliită, boala inflamatoare intestinală, sindrom Reiter, uveita anterioară acută) la o rudă de gradul întâi.

La pacienţii din categoria 2.3. se vor exclude AIJ sistemică sau artrita psoriazică.

2.4. **Artrita psoriazică:** artrită şi psoriazis, sau artrita şi cel puţin două dintre următoarele: dactilită, unghii "înţepate", onicoliză, psoriazis la o rudă de gradul întâi.

2.5. **AIJ sistemică** definită prin: artrită la una sau mai multe articulaţii însoţită sau precedată de febră timp de minimum 2 săptămâni şi însoţită de una sau mai multe dintre următoarele manifestări sistemice:

- erupţie eritematoasă fugace;

- adenomegalii multiple;

- hepatomegalie şi/sau splenomegalie;

- serozită (pericardită, pleurită şi/sau peritonită).

În categoria 2.5. se vor include şi cazurile cu febră şi cel puţin 2 manifestări sistemice persistente şi care (deşi au prezentat artrită în istoricul bolii) nu prezintă artrită activă la momentul ultimei evaluări.

**3. Pacientul se află într-una dintre următoarele situaţii:**

3.1 Persistenţa manifestărilor de mai sus (punctul 2) în ciuda tratamentului cu:

- metotrexat în doză de 0,6 mg/kg/săptămână sau 10 - 15 mg/mp/săptămână fără a depăşi doza de 20 mg/săptămână (doza adultului) timp de minim 3 luni - sau

- sulfasalazină în doză de 50 mg/kg/zi (maxim 2 grame/zi) timp de minim 3 luni - sau

3.2 Indiferent de forma de încadrare iniţială o artrită activă (articulaţie tumefiată şi/sau cu mobilitate diminuată, dureroasă la mişcare şi presiune) restantă în ciuda tratamentului cu metotrexat/sulfasalazină şi a 3 administrări de CST intraarticular (evaluare la minim o lună de la ultima administrare).

3.3. Pacientul a prezentat reacţii adverse inacceptabile la metotrexat sau sulfasalazină.

3.4. Boala nu a putut fi controlată decât prin corticoterapie generală cu doze de felul celor care expun copilul la reacţii adverse inacceptabile (peste 0,25 mg/kg/24 ore echivalent prednison).

**4. Pentru formele sistemice şi poliarticulare, reactanţi de fază acută:** VSH > 20 mm/h sau PCR >/= 3 x valoarea normală (determinate cantitativ; nu se admit determinări calitative sau semicantitative)

**5. Absenţa contraindicaţiilor recunoscute ale terapiilor biologice:**

- infecţii active concomitente (inclusiv infecţia TB şi cu virusurile hepatitice B şi C);

- malignitate prezentă sau în antecedente, cu excepţia cazurilor în care tratamentul biologic este avizat de medicul oncolog;

- primele 4 săptămâni după vaccinare cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate (contraindicaţie temporară);

**Confirmarea absenţei infecţiei TB şi cu virusurile hepatitice B şi C.**

Screeningul necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice cuprinde:

**a. Tuberculoza**

Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu AIJ de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile riscului epidemiologic mare al acestei populaţii. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară (după caz) şi teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT).

Pentru pacienţii testaţi pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) >/= 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniţia după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienţii care au avut teste iniţiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de 1 an (la reevaluare se va folosi acelaşi test care a fost folosit iniţial).

Pentru detalii legate de definirea pacienţilor cu risc crescut şi a conduitei de urmat, precum şi a situaţiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

**b. Hepatitele virale**

Ţinând cont de riscul crescut al reactivării infecţiilor cu virusuri hepatitice B şi C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea iniţierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecţiilor cronice cu virusurile hepatitice B şi C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitaţi alături de transaminaze înainte de iniţierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de iniţiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică şi virusologică) a pacientului şi va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a AIJ poate fi iniţiată, precum şi schema de monitorizare a siguranţei hepatice.

Pentru detalii legate de managementul infecţiei cu virusuri hepatitice la pacienţii cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie şi protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătăţii şi Casa Naţională de Asigurări de Sănătate.

**II. Schema terapeutică cu agenţi biologici**

De regulă, orice terapie biologică se recomandă a fi administrată asociat cu un remisiv sintetic convenţional (metotrexat sau sulfasalazină). În cazul în care din motive obiective, documentate corespunzător, nu este posibilă utilizarea concomitentă a niciunui remisiv sintetic convenţional, următoarele terapii biologice pot fi folosite, în situaţii speciale ce trebuie documentate, în monoterapie: abatacept, adalimumab, etanercept, tocilizumab.

Alegerea terapiei biologice se va face ţinând seama de formă de boală, particularităţile pacientului şi criteriile de excludere şi contraindicaţiile fiecărui produs în parte.

a) **Tratamentul cu adalimumab (biosimilar şi original)** în asociere cu metotrexat este indicat:

- în tratamentul **artritei juvenile idiopatice, forma poliarticulară**, la pacienţi cu vârsta de 2 ani şi peste, atunci când răspunsul la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARDs) a fost inadecvat. Doza de adalimumab recomandată este:

- pentru pacienţii cu greutate între 10 kg până la < 30 kg doza este de 20 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni, iar pentru pacienţii cu greutate egală sau > 30 kg doza este de 40 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni.

- în tratamentul **artritei asociate entezitei** la pacienţi cu vârsta de 6 ani şi peste, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convenţional (DMARDs) timp de minim 3 luni sau care au contraindicaţie majoră la acest tratament. Doza de adalimumab recomandată este:

- pentru pacienţii cu greutate între 15 kg până la < 30 kg doza este de 20 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni, iar pentru pacienţii cu greutate egală sau > 30 kg doza este de 40 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni.

În formele de artrită asociată entezitei şi cu prezenţa sacroiliitei active evidenţiată IRM, la pacienţii nonresponderi la DMARD convenţional sintetic timp de 3 luni (MTX sau SSZ), adalimumab se poate administra în monoterapie.

b) **Tratamentul cu etanercept (biosimilar şi original)** în asociere cu metotrexat se administrează la:

- pacienţii diagnosticaţi cu **AIJ poliarticulară cu factor reumatoid pozitiv sau negativ şi oligoartrite extinse** la copii şi adolescenţi cu vârste peste 2 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convenţional sintetic timp de minim 3 luni;

- tratamentul **artritei psoriazice** la adolescenţi începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convenţional sintetic timp de minim 3 luni;

- tratamentul **artritei asociate entezitei** la adolescenţi începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convenţional sintetic timp de minim 3 luni.

Utilizarea etanercept la copiii cu vârste mai mici de 2 ani nu a fost studiată.

Doza de etanercept recomandată este de 0,4 mg/kg (până la un maximum de 25 mg per doză), administrată de două ori pe săptămână sub formă de injecţie subcutanată, cu un interval de 3 - 4 zile între doze, sau 0,8 mg/kg (până la un maximum de 50 mg pe doză) administrată o dată pe săptămână.

Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare la pacienţii care nu prezintă niciun răspuns după 4 luni.

Etanercept se poate administra în regim de monoterapie în formele de artrită asociată cu entezită cu prezenţa sacroiliitei evidenţiată IRM.

c) **Tratamentul cu abatacept** în asociere cu metotrexat este indicat la pacienţii cu **AIJ poliarticulară cu FR pozitiv sau FR negativ care nu au răspuns la cel puţin un blocant TNF**. Doza, la pacienţii cu greutate corporală mai mică de 75 kg, este de 10 mg/kg, calculată pe baza greutăţii corporale a pacientului la fiecare administrare. La copiii şi adolescenţii cu greutate corporală de 75 kg sau mai mare, abatacept se va administra respectând schema terapeutică cu dozele recomandate pentru adulţi, fără a se depăşi o doză maximă de 1000 mg. Abatacept se va administra sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 30 minute. După administrarea iniţială, abatacept trebuie administrat la 2 şi la 4 săptămâni după prima perfuzie şi la interval de 4 săptămâni după aceea.

d) **Tratamentul cu tocilizumab** în asociere cu metotrexat este indicat:

- în tratamentul **artritei juvenile idiopatice, forma sistemică** la pacienţii care au avut un răspuns inadecvat la tratamentele anterioare cu AINS şi corticosteroizi sistemici. În forma sistemică tocilizumab cu administrare subcutanată poate fi administrat pacienţilor cu vârstă mai mare de 1 an şi greutate de cel puţin 10 kg, iar tocilizumab cu administrare intravenoasă poate fi folosit la pacienţii cu vârste mai mari de 2 ani.

- în tratamentul **artritei idiopatice juvenile, forma poliarticulară** (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) şi **forma oligo-articulară extinsă**, la pacienţi cu vârste mai mari de 2 ani şi care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu metotrexat.

**Doze şi mod de administrare:**

Pentru pacienţii cu artrită idiopatică juvenilă forma sistemică

a. Intravenos:

- pacienţi cu greutate mai mică de 30 kg: doza este 12 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 2 săptămâni.

- pacienţi cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 8 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 2 săptămâni.

b. Subcutanat

- pacienţi cu greutate mai mică de 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 2 săptămâni.

- pacienţii cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată pe săptămână.

Pentru pacienţii cu artrită idiopatică juvenilă forma poliarticulară

a. Intravenos:

- pacienţi cu greutate mai mică de 30 kg: doza este 10 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 4 săptămâni.

- pacienţi cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 8 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 4 săptămâni.

b. Subcutanat

- pacienţi cu greutate mai mică de 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 3 săptămâni.

- pacienţii cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 2 săptămâni.

Dozele de tocilizumab intravenos se calculează la fiecare administrare şi se ajustează în funcţie de greutatea corporală.

Tocilizumab poate fi administrat ca **monoterapie** în cazul intoleranţei la metotrexat. Nu au fost stabilite siguranţa şi eficacitatea pentru tocilizumab administrat intravenos la copii cu vârsta sub 2 ani şi pentru tocilizumab administrat subcutanat la copii cu vârsta sub 1 an şi/sau greutatea mai mică de 10 kg.

e) **Tratamentul cu golimumab** se indică în asociere cu metotrexat la pacienţii cu formă poli-articulară de AIJ care au prezentat răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu MTX. Golimumab 50 mg se administrează sub formă de injecţie subcutanată o dată pe lună, la aceeaşi dată în fiecare lună, pentru copii cu o greutate corporală de cel puţin 40 kg.

**III. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu agenţi biologici**

Pe baza evoluţiei scorurilor din sistemul ACR: număr total de articulaţii afectate, scara vizuală analogă/pacient (SVAp), scara vizuală analogă/medic (SVAm), VSH şi CRP cantitativ.

1. Definirea ameliorării:

a) >/= 30% reducere a scorului în cel puţin 3 din cele 5 criterii şi (eventual);

b) >/= 30% creştere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii.

2. Definirea agravării (puseului):

a) >/= 30% creştere a scorului în cel puţin 3 din cele 5 criterii şi (eventual);

b) >/= 30% reducere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii sau

c) cel puţin 2 articulaţii rămase active.

La pacienţii nonresponderi la unul dintre agenţii biologici sau care au dezvoltat o reacţie adversă care să impună oprirea tratamentului, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune schimbarea tratamentului cu un alt agent biologic în conformitate cu recomandările capitolului II al prezentului protocol.

Ţinând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienţii aflaţi în remisiune persistentă la două evaluări succesive (la minimum 6 luni interval între evaluări), să se ia în considerare, de comun acord cu părinţii sau tutorele legal, reducerea treptată a administrării tratamentului biologic, în condiţiile menţinerii neschimbate a terapiei remisive sintetice convenţionale asociate. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluţia pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema iniţială în cazul unui puseu evolutiv de boală, după discutarea propunerii de reducere a dozei de biologic cu pacientul/părintele/tutorele legal şi semnarea unui consimţământ informat.

**IV. Criterii de excludere din tratamentul cu agenţi biologici a pacienţilor:**

**Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul cu terapii biologice sau contraindicaţii pentru acestea:**

1. Criterii valabile pentru toate medicamentele biologice:

1.1. pacienţi cu infecţii severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste sau orice alte infecţii considerate semnificative în opinia medicului curant;

1.2. tratamentul biologic este contraindicat la pacienţii cu infecţii active cu VHB şi utilizat cu prudenţă la cei cu infecţie cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situaţii de infecţie virală B sau C decizia de iniţiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecţionist sau gastroenterolog;

1.3. antecedente de hipersensibilitate la substanţele active, la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;

1.4. sarcina/alăptarea; la pacienţii de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepţiei împreună cu medicul curant şi medicul de obstetrică-ginecologie;

1.5. pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă;

1.6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

1.7. afecţiuni maligne prezente sau afecţiuni maligne în antecedente, fără avizul oncologic;

1.8. orice contraindicaţii recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP al fiecărui produs;

1.9. lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament;

1.10. pierderea calităţii de asigurat;

1.11. în cazul non-aderenţei majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia şi oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

2. Criterii particulare:

2.1. pentru agenţii anti-TNFα: pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);

2.2. pentru agenţii anti-TNFα: pacienţi cu lupus sau sindroame lupus - like.

**V. Precauţii**

1. Vaccinări.

1.1. Nu se vor administra vaccinuri vii atenuate în timpul tratamentului biologic sau în primele 3 luni de la întreruperea sa.

1.2. Înaintea iniţierii tratamentului biologic, bolnavii vor fi complet vaccinaţi în prealabil, în acord cu schemele de vaccinare din programele naţionale. În plus se vor efectua vaccinările antipneumococică, anti-hepatită A şi anti-varicelă. Vaccinurile vii atenuate (anti-varicelic, respectiv antirujeolic) se vor administra cu minim 4 săptămâni anterior iniţierii terapiei biologice.

1.3. Înaintea iniţierii tratamentului biologic, părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric va face dovada (cu un document eliberat de medicul de familie) a vaccinării complete conform schemei de vaccinări obligatorii, precum şi dovada vaccinărilor antipneumococică, antivaricelă şi antihepatită A sau dovada că pacientul pediatric a prezentat aceste boli. La cazurile cu boală activă la care medicul curant consideră că terapia biologică nu poate fi temporizată timp de 6 luni, pentru vaccinul anti-hepatită A se poate accepta 1 doză unică de vaccin anterior iniţierii acestei terapii. Pentru varicelă şi hepatită A dovada vaccinării poate fi înlocuită de dovada serologică a imunizării (AC anti varicelă de tip IgG, respectiv anticorpi anti-HAV de tip IgG).

1.4. În concordanţă cu recomandările EULAR se consideră având doze mari următoarele medicamente imunosupresoare şi cortizonice:

- pulse-terapie cu metil-prednisolon;

- corticoterapia în doze >/= 2 mg/kg/zi sau >/= 20 mg/zi mai mult de 14 zile;

- MTX >/= 15 mg/mp/săpt. (0,6 mg/kg/săpt.);

- sulfasalazina >/= 40 mg/kg/zi (peste 2 g/zi);

- ciclosporina >/= 2,5 mg/kg/zi;

- azatioprina >/= 1 - 3 mg/kg/zi;

- ciclofosfamida >/= 0,5 - 2 mg/kg/zi;

În cazul în care - la momentul solicitării terapiei biologice - pacienţii se află deja în tratament cu doze mari de medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARDs) şi/sau doze mari de glucocorticoizi şi nu au efectuat vaccinarea completă pentru rujeolă şi/sau varicelă, medicul curant are la dispoziţie varianta scăderii timp de minim 2 - 3 săptămâni a dozelor imunosupresoare sub cele menţionate anterior şi efectuarea vaccinărilor restante după acest interval.

1.5. În situaţia în care schema de vaccinare obligatorie este incompletă şi/sau nu se poate face dovada vaccinărilor antipneumococică, antivaricelă şi antihepatită A, medicul curant are obligaţia de a aduce la cunoştinţa părintelui sau tutorelui legal al pacientului pediatric riscurile legate de terapia biologică la un pacient cu schemă incompletă de vaccinare. Părintele sau tutorele legal îşi va asuma în scris aceste riscuri.

2. Nu se vor administra concomitent două medicamente biologice.

**VI. Medici curanţi şi medici prescriptori**

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, completează dosarul pacientului care conţine date despre:

- diagnosticul cert de artrită idiopatică juvenilă după criteriile ACR confirmat într-un centru universitar;

- istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluţie sub tratament, data iniţierii şi data opririi tratamentului);

- starea clinică (număr de articulaţii dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcţionale);

- scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient sau aparţinător, care este completată direct pe fişă, aceasta fiind semnată şi datată de către părinte sau tutorele legal;

- nivelul reactanţilor de fază acută a inflamaţiei (VSH, CRP cantitativ);

- rezultatele testării QuantiFERON TB Gold Test (teste imunologice de tip IGRA >/= interferon gamma release assay) sau a testării cutanate la tuberculină (TCT);

- rezultatele markerilor serologici pentru infecţiile cu virusuri hepatitice B şi C;

- recomandarea tratamentului cu agenţi biologici (justificare pentru iniţiere, continuare sau switch);

- avizul medicului pneumolog în cazul în care determinarea QuantiFERON TB sau a TCT este pozitivă;

- avizul medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie în cazul în care este pozitiv cel puţin un marker al infecţiei cu virusuri hepatitice.

Medicul curant are obligaţia să discute cu părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric starea evolutivă a bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii şi necesitatea administrării corecte a tratamentului biologic, inclusiv asocierea tratamentului biologic cu DMARDs. Medicul curant care întocmeşte dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informaţiilor medicale incluse şi documentele sursă ale pacientului, punându-le la dispoziţia Comisiilor de control ale Caselor de Asigurări de Sănătate.

Medicul curant va asigura permanent caracterul confidenţial al informaţiei despre pacient. Medicul curant va solicita părintelui sau tutorelui legal să semneze o declaraţie de consimţământ privind tratamentul aplicat şi prelucrarea datelor sale medicale în scopuri ştiinţifice şi medicale. Declaraţia de consimţământ privind tratamentul aplicat va fi reînnoită doar dacă se modifică schema terapeutică, agentul biologic sau medicul curant. În restul situaţiilor declaraţia de consimţământ se întocmeşte o singură dată.

Pentru iniţierea terapiei biologice sau pentru switch se impune certificarea diagnosticului, a gradului de activitate al bolii şi a necesităţii instituirii/modificării tratamentului biologic de către un medic specialist pediatru cu atestat de studii complementare în reumatologie pediatrică dintr-un centru universitar (Bucureşti, Oradea, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa) sau de către un medic pediatru, cadru didactic universitar, nominalizat prin decizie a managerului din următoarele spitale universitare: Institutul Naţional pentru Sănătatea Mamei şi Copilului "Alessandrescu-Rusescu" Bucureşti; Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii Cluj Napoca; Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă Craiova; Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii "Sfânta Maria" Iaşi; Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă Târgu Mureş; Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii "Louis Ţurcanu" Timişoara.

Prescripţia poate fi efectuată de către medicul de specialitate pediatrie sau reumatologie care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, republicată, cu modificările şi completările ulterioare.

**#M12**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 16 cod (L040M): ARTROPATIA PSORIAZICĂ - AGENŢI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM\*\*1, ETANERCEPTUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM\*\*1, INFLIXIMABUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM\*\*1, IXEKIZUMABUM\*\*1, GUSELKUMABUM\*\*1Ω ŞI REMISIVE SINTETICE ŢINTITE (ts - DMARDs): TOFACITINIB\*\*1***

***I. Definiţia afecţiunii/Factori de prognostic nefavorabil***

*Artropatia psoriazică (AP) este o artropatie inflamatoare cu prevalenţa cuprinsă între 0,1 şi 1% ce apare la aproximativ o treime din bolnavii afectaţi de psoriazis, având o distribuţie egală între sexe. AP este recunoscută a avea potenţial eroziv şi distructiv la aproximativ 40 - 60% din pacienţi, cu o evoluţie progresivă încă din primul an de la diagnostic. Asemănător cu artrita reumatoidă, artropatia psoriazică poate produce leziuni articulare cronice, deficit funcţional şi un exces de mortalitate, cu costuri medicale şi sociale semnificative.*

*Diagnosticul cert de AP este realizat cu ajutorul criteriilor CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis), conform căruia pacientul trebuie să aibă boală inflamatoare articulară (articulaţii, coloană vertebrală sau enteze) şi cel puţin 3 puncte din următoarele 5 categorii:*

*1. psoriazis (manifest, istoric personal, istoric familial);*

*2. dactilită;*

*3. reacţii osoase juxta-articulare - periostită (evidenţiate radiografic la nivelul mâinilor şi picioarelor);*

*4. absenţa factorului reumatoid;*

*5. distrofie unghială.*

*Artrita definită periferică poate avea următoarele forme clinice:*

*- oligo-artrita asimetrică;*

*- poliartrita simetrică;*

*- artrita IFD;*

*- artrita mutilantă.*

*Afectarea axială în AP cuprinde una din următoarele manifestări:*

*- sacroiliita;*

*- spondilita;*

*- entezita ahiliană.*

*În aprecierea potenţialului evolutiv al bolii sunt evaluaţi următorii factori de prognostic nefavorabil:*

*- numărul mare de articulaţii activ afectate (tumefiate; > 5 articulaţii tumefiate);*

*- valori mari ale reactanţilor de fază acută: PCR/VSH (PCR de peste 5 ori limita superioară a normalului determinată cantitativ în mg/dL; VSH > 50 mm/h);*

*- modificări distructive/erozive osteo-articulare evidenţiate radiologic;*

*- prezenţa manifestărilor extra-articulare (în special dactilită).*

***II. Tratamentul artropatiei psoriazice***

*Tratamentul remisiv (de fond) al AP este obligatoriu în toate formele active ale bolii. Nomenclatura utilizată în acest protocol respectă recomandările actuale EULAR: terapii remisive sau modificatoare de boală (disease-modifying antirheumatic drugs - DMARDs), care se clasifică în: remisive sintetice convenţionale (csDMARDs), remisive biologice (bDMARDs) care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs) şi remisive sintetice ţintite (ts-DMARDs).*

*Conform recomandărilor EULAR, revizia 2015, tratamentul cu csDMARDs reprezintă prima linie terapeutică, este obligatoriu în toate formele active ale bolii şi trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic). Obiectivul terapeutic urmărit este obţinerea:*

*- remisiunii bolii, ori de câte ori este posibil (cel mai frecvent în formele de boală depistate timpuriu, cu iniţierea precoce a tratamentului);*

*- activităţii joase a bolii, la cazurile la care nu se poate obţine remisiunea (cel mai frecvent în formele constituite de boală).*

*Cele mai utilizate terapii sunt reprezentate de:*

*- antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), care se folosesc pentru controlul durerii şi a simptomelor, şi/sau glucocorticoizii în administrare locală;*

*- metotrexat: conform EULAR reprezintă csDMARDs de primă alegere, cu excepţia cazurilor când există contraindicaţii majore, în doza de întreţinere uzuală (20 mg/săptămână). Pentru creşterea toleranţei asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (subcutanată sau intramusculară) trebuie luată în calcul pentru creşterea biodisponibilităţii şi reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă şi antiemetice: ondasetron sau granisetron). Metotrexatul este preferat în forma cu psoriazis manifest deoarece el prezintă eficacitate demonstrată şi în afectarea cutanată.*

*- leflunomid: utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienţii non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacţii adverse la metotrexat, în doză uzuală de 20 mg/zi oral;*

*- sulfasalazină: utilizată ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienţii non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacţii adverse la alte csDMARD, în doza de întreţinere uzuală de minim 2 g/zi, crescută până la 3 g/zi (în funcţie de toleranţă);*

*- ciclosporina: 3 - 5 mg/kgc/zi oral;*

*În funcţie de particularităţile cazului tratat şi de gradul de activitate a bolii, medicul curant formulează schema de tratament şi indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere. Asocierea trebuie de obicei să includă metotrexat.*

***Evaluarea activităţii bolii***

*Evaluarea activităţii bolii este obligatorie pentru alegerea schemei terapeutice şi evaluarea gradului de răspuns la tratament, făcându-se prin calcularea unui indice cumulativ numit indicele de activitate a bolii în artropatia psoriazică (Disease Activity Index for PSoriatic Arthritis - DAPSA), care include:*

*- numărul articulaţiilor dureroase (NAD): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 de articulaţii;*

*- numărul articulaţiilor tumefiate (NAT): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 66 de articulaţii;*

*- evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient (PtGA) pe o scală analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);*

*- evaluarea durerii de către pacient (PtPain) pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);*

*- PCR cantitativ (în mg/dL).*

*Formula de calcul DAPSA este următoarea: NAD68 + NAT66 + PtGA (VAS în cm) + PtPain (VAS în cm) + CRP (mg/dL).*

*În evaluarea semnificaţiei DAPSA se ţine cont de următoarele definiţii:*

*- remisiune: DAPSA </= 4;*

*- activitate scăzută a bolii (LDA): 4 < DAPSA </= 14;*

*- activitate moderată a bolii (MDA): 14 < DAPSA </= 28;*

*- activitate ridicată a bolii (HDA): DAPSA > 28.*

*Pentru aprecierea răspunsului la tratament se vor folosi criteriile de răspuns DAPSA. Astfel:*

*- scăderea (reducerea) cu 85% a DAPSA (DAPSA85) faţă de evaluarea iniţială (înainte de iniţierea respectivului tratament) semnifică răspuns bun la tratament;*

*- scăderea (reducerea) cu 75% a DAPSA (DAPSA75) faţă de evaluarea iniţială (înainte de iniţierea respectivului tratament) semnifică răspuns moderat la tratament;*

*- scăderea (reducerea) cu 50% a DAPSA (DAPSA50) faţă de evaluarea iniţială (înainte de iniţierea respectivului tratament) semnifică răspuns minor la tratament.*

*Evoluţia bolii va fi strâns monitorizată, clinic şi biologic (lunar sau cel puţin o dată la fiecare 3 - 6 luni), iar medicul curant va adapta şi va modifica schema de tratament, utilizând DAPSA ca indicator global de evoluţie al afecţiunii, ţinta terapeutică fiind obţinerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Nu este recomandată utilizarea de parametri individuali (clinici sau biologici) pentru a aprecia evoluţia bolii sub tratament, aplicarea indicilor compoziţi fiind întotdeauna superioară. Dacă nu se obţine nicio îmbunătăţire în interval de cel mult 3 luni de la iniţierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie reconsiderată, ca preparate, doze sau scheme terapeutice.*

*Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate încadra cazul ca responder sau nonresponder la tratamentul cu csDMARDs, situaţie în care se poate indica utilizarea terapiilor blocante de TNFα. Pacienţii cu AP activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului csDMARDs, necesită utilizarea de tratament biologic sau sintetic ţintit. Prescrierea acestuia va fi făcută numai la indicaţia medicului reumatolog, care va ţine cont de particularităţile cazului şi de caracteristicile fiecărui preparat, aşa cum sunt descrise în rezumatul caracteristicilor fiecărui produs, de recomandările ghidurilor terapeutice (EULAR) şi a protocoalelor de prescriere aprobate.*

*Complexitatea şi riscurile terapiei biologice impun supravegherea permanentă a pacientului de către medicul curant în centre de specialitate reumatologice. În vederea iniţierii unei terapii biologice sau sintetice ţintite, medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate a bolii, între care următorii sunt obligatorii:*

*- numărul de articulaţii dureroase (NAD) din 68 de articulaţii dureroase;*

*- numărul de articulaţii tumefiate (NAT) din 66 de articulaţii tumefiate;*

*- evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);*

*- evaluarea durerii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);*

*- PCR cantitativ (în mg/dL).*

*Datele medicale ale pacientului vor fi introduse într-o aplicaţie informatică numită Registrul Român de boli Reumatice (RRBR).*

***Criterii de includere a pacienţilor cu AP în tratamentul biologic cu: blocanţi de TNFα (adalimumabum original şi biosimilar, certolizumab, etanerceptum original şi biosimilar, golimumabum, infliximabum original şi biosimilar), blocanţi de IL-17 (secukinumabum, ixekizumabum), blocanţi de IL-23 (guselkumabum) sau tratament cu ts-DMARDs (tofacitinib)***

*Pentru includerea unui pacient cu AP în terapia biologică sau terapia cu ts-DMARDs este necesară îndeplinirea simultană a următoarelor 4 criterii:*

*1. Diagnostic cert de AP conform criteriilor CASPAR;*

*2. Pacienţi cu AP severă, cu activitate ridicată a bolii (DAPSA > 28), în ciuda tratamentului administrat.*

*Pacienţii trebuie să prezinte cel puţin:*

*- 5 articulaţii dureroase şi tumefiate (evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 articulaţii dureroase şi 66 articulaţii tumefiate; prezenţa dactilitei sau a entezitei se cuantifică drept o articulaţie);*

*- PCR de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale, determinată cantitativ în mg/dL.*

*3. Eşecul la terapia convenţională:*

*- pacienţi cu AP fără factori de prognostic nefavorabil, nonresponsivi la csDMARDs, corect administrate (atât ca doze, cât şi ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puţin 2 terapii remisive sintetice, cu durata de minim 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepţia cazurilor cu contraindicaţie majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentaţie medicală);*

*- pacienţi cu AP cu factori de prognostic nefavorabil nonresponsivi după utilizarea a cel puţin o terapie remisivă sintetică administrată în doză maximă cu durată de minim 12 săptămâni reprezentată de metotrexat (cu excepţia cazurilor cu contraindicaţie majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentaţie medicală);*

*- pacienţi cu AP predominant axială, activă (BASDAI > 6) nonresponsivi după utilizarea a cel puţin la 2 AINS administrate în doză maximă pe o perioadă de 6 săptămâni fiecare, chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDS nu şi-au dovedit eficacitatea în boala axială;*

*- pacienţi cu AP cu entezită şi/sau dactilită activă nonresponsivi la 2 AINS administrate în doză maximă pe o perioadă de 6 săptămâni fiecare şi/sau injectări locale de glucocorticoizi chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDs nu şi-au dovedit eficacitatea în tratamentul acestor determinări ale bolii.*

*4. Absenţa contraindicaţiilor recunoscute pentru terapiile biologice sau ts-DMARDs.*

*În cazul în care medicul curant decide să nu indice metotrexat, motivul acestei decizii va fi explicit menţionat, iar prezenţa unor eventuale contraindicaţii sau reacţii adverse va fi adecvat documentată.*

*Definirea unui caz ca fiind nonresponder la csDMARDs se face prin persistenţa criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă recomandată uzual şi tolerată din preparatul remisiv respectiv, excepţie făcând pacienţii cu AP predominant axială şi pacienţii cu AP cu entezită şi/sau dactilită activă la care utilizarea de AINS este suficientă în dozele maximale în ultimele 12 săptămâni, deoarece csDMARDS nu şi-au dovedit eficacitatea în boala axială şi în AP cu entezită şi/sau dactilită.*

*Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice şi de laborator) privind activitatea bolii, precum şi cele pentru excluderea contraindicaţiilor de terapie biologică vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăşi 4 săptămâni).*

***Screeningul necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice sau ts-DMARDs***

*1. Tuberculoza*

*Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu artropatie psoriazică de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile riscului epidemiologic mare al acestei populaţii.*

*Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară şi teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienţii testaţi pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) >/= 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniţia după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienţii care au avut teste iniţiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de 1 an (la reevaluare se va folosi acelaşi test care a fost folosit iniţial).*

*Pentru detalii legate de definirea pacienţilor cu risc crescut şi a conduitei de urmat, precum şi a situaţiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al artropatiei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie.*

*2. Hepatitele virale*

*Ţinând cont de riscul crescut al reactivării infecţiilor cu virusuri hepatitice B şi C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea iniţierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecţiilor cronice cu virusurile hepatitice B şi C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitaţi alături de transaminaze înainte de iniţierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.*

*Decizia de iniţiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică şi virusologică) a pacientului şi va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a AP poate fi iniţiată, precum şi schema de monitorizare a siguranţei hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screeningului pentru infecţiile cronice cu virusuri hepatitice B şi C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.*

*Pentru detalii legate de managementul infecţiei cu virusuri hepatitice la pacienţii cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al artropatiei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie şi protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătăţii şi Casa Naţională de Asigurări de Sănătate.*

***Scheme terapeutice***

*Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca primă soluţie terapeutică terapia biologică cu oricare dintre următorii: inhibitori TNFα (listaţi în ordine alfabetică: adalimumab original sau biosimilar, certolizumab, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar), blocanţi de IL-17 (secukinumab, ixekizumab) sau terapia cu ts-DMARDs (tofacitinib) fără a se acorda preferinţă sau prioritate unui produs, în funcţie de particularităţile cazului. Schemele terapeutice sunt următoarele:*

*-* ***adalimumabum (original, biosimilar):*** *40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat;*

*-* ***certolizumab:*** *200 mg x 2, injectabil subcutanat la 0, 2, 4 săptămâni, apoi 200 mg subcutanat la 2 săptămâni. Atunci când este obţinut răspunsul clinic, poate fi luată în considerare o doză de menţinere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni.*

*-* ***etanerceptum (original, biosimilar):*** *25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat.*

*-* ***golimumabum:*** *50 mg injectabil subcutanat administrat o dată pe lună în aceeaşi dată a fiecărei luni. La pacienţii cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg se creşte doza la 100 mg o dată pe lună în aceeaşi dată a lunii.*

*-* ***infliximabum (original, biosimilar):*** *în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 şi apoi la 2 şi 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. Tratamentul cu infliximab administrat subcutanat trebuie iniţiat ca tratament de întreţinere la 4 săptămâni de la ultima administrare a două perfuzări intravenoase de infliximab la 5 mg/kg, administrate la interval de 2 săptămâni. Doza recomandată pentru infliximab în forma farmaceutică pentru utilizare subcutanată este de 120 mg la interval de 2 săptămâni.*

*În cazul în care tratamentul de întreţinere este întrerupt şi este necesară reînceperea tratamentului, nu este recomandată utilizarea unui regim de re-inducţie a infliximabului intravenos. În această situaţie, infliximabul trebuie reiniţiat ca doză unică de infliximab intravenos urmată de recomandările privind doza de întreţinere pentru infliximab subcutanat descrise mai sus, la 4 săptămâni după ultima administrare de infliximab intravenos.*

*Când se trece de la terapia de întreţinere cu infliximab formulă intravenoasă la forma farmaceutică subcutanată a infliximab, forma farmaceutică subcutanată poate fi administrată la 8 săptămâni după ultima administrare a perfuziilor intravenoase de infliximab.*

*Nu sunt disponibile informaţii privind trecerea pacienţilor de la forma farmaceutică subcutanată la forma farmaceutică intravenoasă a infliximabum.*

*Dacă pacienţii omit administrarea unei injecţii cu formularea subcutanată a infliximab, trebuie să fie instruiţi să-şi administreze imediat doza omisă în cazul în care acest lucru se întâmplă în termen de 7 zile de la doza omisă, apoi să rămână la schema lor iniţială. Dacă doza este întârziată cu 8 zile sau mai mult, pacienţii trebuie să fie instruiţi să sară peste doza omisă, să aştepte până la următoarea doză programată şi apoi să rămână la schema lor iniţială.*

*-* ***secukinumabum:*** *doza recomandată este de 150 mg/săptămână subcutanat (1 injecţie la săptămânile 0, 1, 2, 3 şi 4, ulterior de 150 mg/lună subcutanat (1 injecţie în fiecare lună). Doza de 300 mg/săptămână subcutanat la săptămânile 0, 1, 2, 3 şi 4, ulterior de 300 mg/lună subcutanat, se utilizează la pacienţii cu artropatie psoriazică, care nu au răspuns corespunzător la terapia cu medicamente anti-TNFα utilizate anterior. Fiecare doză de 300 mg poate fi administrată sub forma unei injecţii subcutanate de 300 mg sau a două injecţii subcutanate de 150 mg. La pacienţii care au început tratament cu secukinumabum 150 mg şi nu au atins ţinta terapeutică (conform definiţiei de mai jos la capitolul "Continuarea tratamentului"), se poate creşte doza de secukinumabum la 300 mg/lună.*

*-* ***ixekizumabum:*** *doza recomandată este de 160 mg prin injectare subcutanată (două injecţii de 80 mg) în săptămâna 0, urmată apoi de 80 mg (o injecţie) la intervale de 4 săptămâni.*

*-* ***Guselkumabum (face obiectul unui contract cost-volum):*** *doza recomandată este de 100 mg prin injecţie subcutanată în săptămânile 0 şi 4, urmată de o doză de întreţinere la fiecare 8 săptămâni. Pentru pacienţii cu risc crescut de afectare a articulaţiilor constatat la examenul clinic, poate fi luată în considerare o doză de 100 mg la fiecare 4 săptămâni. Se poate administra singur sau în asociere cu metotrexat.*

*-* ***tofacitinib:*** *doza recomandată este de 5 mg per os administrat de două ori pe zi sau 11 mg (comprimate cu eliberare prelungită) o data pe zi, oral şi este indicat în asociere cu MTX în tratamentul AP active la pacienţii adulţi care au avut un răspuns inadecvat sau care nu au tolerat un tratament anterior cu un medicament antireumatic modificator al bolii (DMARD). Schimbul bidirecţional între tratamentul cu tofacitinib 5 mg comprimate filmate, de două ori pe zi şi cel cu tofacitinib 11 mg comprimat cu eliberare prelungită, o dată pe zi se poate face în ziua imediat următoare ultimei doze din fiecare comprimat.*

*Conform noilor recomandări şi evidenţe nu este obligatorie asocierea agentului biologic cu un remisiv sintetic convenţional. Acesta poate fi continuat la latitudinea medicului curant pentru prevenirea apariţiei de anticorpi anti-agent biologic.*

*Tratamentul biologic sau cu ts-DMARDs iniţiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) şi nu dezvoltă reacţii adverse care să impună oprirea terapiei. Evaluarea răspunsului la tratament se face la fiecare 24 săptămâni de tratament.*

***Evaluarea răspunsului la tratament***

*Evaluarea răspunsului la tratament este apreciat prin urmărirea următorilor parametri clinici şi de laborator:*

*- numărul de articulaţii dureroase (NAD) din 68 de articulaţii;*

*- numărul de articulaţii tumefiate (NAT) din 66 de articulaţii;*

*- scala analogă vizuală (VAS în centimetri 0 - 10) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient;*

*- scala analogă vizuală (VAS în centimetri 0 - 10) pentru evaluarea durerii de către pacient;*

*- PCR (cantitativ) în mg/dL;*

*- indicele cumulativ DAPSA.*

*Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice şi de laborator) privind activitatea bolii, precum şi cele pentru identificarea unor potenţiale reacţii adverse vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăşi 4 săptămâni). În conformitate cu recomandările EULAR şi principiile strategiei terapeutice "treat to target", obiectivul terapeutic este reprezentat de obţinerea remisiunii, iar în cazurile în care aceasta nu este posibilă, de obţinerea unei activităţi joase a bolii.*

***Continuarea tratamentului***

*În cazul pacienţilor în curs de tratament biologic sau cu* ***ts-DMARDs*** *(inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii iniţiate în străinătate sau alte situaţii justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat (responder) şi poate continua tratamentul cu condiţia atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii (DAPSA </= 4) sau cel puţin a activităţii scăzute a bolii (4 < DAPSA </= 14). Până la obţinerea acestui obiectiv se acceptă un răspuns bun sau moderat la tratament (DAPSA85, DAPSA75) faţă de evaluarea iniţială (înainte de iniţierea tratamentului biologic).*

*Se definesc ca nonresponderi la tratamentul administrat acei pacienţi care au un răspuns minor la tratament respectiv o scădere cu 50% a DAPSA (DAPSA50) faţă de evaluarea iniţială (înainte de iniţierea respectivului tratament biologic) menţinându-se în boală cu activitate moderată (14 < DAPSA </= 28) sau înaltă (DAPSA > 28).*

*În cazul pacienţilor care au răspuns la tratament, dar la care se înregistrează o pierdere a răspunsului, definite prin prezenţa unui răspuns minor la tratament, respectiv ameliorare doar cu 50% a valorii DAPSA (DAPSA50) între 2 evaluări succesive, cu condiţia trecerii într-un grad mai mare de activitate (de exemplu de la remisiune la activitatea joasă sau de la activitate joasă la activitate moderată), se impune schimbarea terapiei administrate.*

*Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate recomanda continuarea sau schimbarea tratamentului administrat.*

***Schimbarea terapiei biologice***

*La pacienţii nonresponderi la primul tratament biologic administrat sau care au dezvoltat o reacţie adversă care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice, putând alege: un alt inhibitor TNFα (pe care pacientul nu l-a mai încercat, listaţi în ordine alfabetică: adalimumabum original sau biosimilar, certolizumab, etanerceptum original sau biosimilar, golimumabum, infliximabum original sau biosimilar), un blocant IL-17 (secukinumabum, ixekizumabum), un blocant de IL-23 (guselkumabum) sau utilizarea unui ts-DMARD (tofacitinib) în dozele adecvate, cu menţiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după produsul original cu aceeaşi substanţă activă care nu a fost eficient sau a produs o reacţie adversă (inversul afirmaţiei fiind şi el corect).*

*În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariţia unei reacţii adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 24 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate. Conform EULAR, lipsa răspunsului la 3 luni de la iniţierea unei terapii impune schimbarea acesteia.*

*Acelaşi protocol de modificare a schemei de tratament se repetă ori de câte ori este nevoie, respectiv pacientul nu mai răspunde la terapie sau dezvoltă o reacţie adversă care să impună oprirea terapiei.*

***Atitudinea la pacienţii aflaţi în remisiune persistentă (boală inactivă)***

*În conformitate cu recomandările EULAR şi ţinând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienţii aflaţi în remisiune persistentă (definită prin DAPSA </= 4 sau absenţa activităţii bolii la nivel articular periferic şi axial, cutanat, unghial, absenţa entezitei şi a dactilitei, prezenţa valorilor normale a VSH şi PCR) la două evaluări consecutive la interval de 6 luni se recomandă ca tratamentul biologic administrat să fie redus progresiv prin creşterea intervalului dintre administrări. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluţia pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la dozele/frecvenţa iniţială în cazul unui puseu evolutiv de boală. Reducerea expunerii la terapie biologică va fi aplicată cu acordul scris al pacientului, numai după ce acesta a fost informat de medicul curant asupra avantajelor şi riscurilor spaţierii intervalului de administrare.*

*O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) se face după cum urmează:*

*- adalimumabum (original sau biosimilar) 40 mg injectabil subcutanat - se creşte intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.*

*- certolizumab: se creşte intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 8 săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obţinută cu 400 mg o dată la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg la 2 săptămâni, se creşte intervalul la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 4 săptămâni.*

*- etanerceptum (original sau biosimilar) pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutanat - se creşte intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.*

*- golimumabum 50 mg injectabil subcutanat - se creşte intervalul la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeaşi dată a lunii, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.*

*- infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se creşte intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăşi intervalul de 16 săptămâni între administrări. Infliximab administrat subcutanat: se creşte intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.*

*- secukinumabum 150/300 mg injectabil subcutanat se creşte intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeaşi dată a lunii, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.*

*- ixekizumabum 80 mg injectabil subcutanat se creşte intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic*

*- guselkumabum: în cazul utilizării ca schemă de întreţinere 100 mg la fiecare 8 săptămâni se creşte intervalul la 10 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 12 săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic. În cazul utilizării ca schemă de întreţinere 100 mg la fiecare 4 săptămâni: se creşte intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 8 săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic*

*- tofacitinib: 10 mg/zi sau 11 mg/zi - se reduce doza la 5 mg/zi, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.*

***Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul cu terapii biologice sau ts-DMARDs sau contraindicaţii pentru acestea***

*1. pacienţi cu infecţii severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste sau orice alte infecţii considerate semnificative în opinia medicului curant*

*2. tratamentul biologic este contraindicat la pacienţii cu infecţii active cu VHB şi utilizat cu prudenţă la cei cu infecţie cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situaţii de infecţie virală B sau C decizia de iniţiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecţionist sau gastroenterolog;*

*3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab (original sau biosimilar), certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;*

*4. sarcina/alăptarea; la pacienţii de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepţiei împreună cu medicul curant şi medicul de obstetrică-ginecologie; pentru pacienţii care doresc să procreeze, medicul curant va ţine cont de informaţiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;*

*5. pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă;*

*6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;*

*7. afecţiuni maligne prezente sau afecţiuni maligne în antecedente fără aviz oncologic.*

*8. orice contraindicaţii recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP fiecărui produs;*

*9. lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament;*

*10. pierderea calităţii de asigurat;*

*11. în cazul non-aderenţei la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia şi oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.*

*12. pentru infliximab original sau biosimilar, readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;*

*13. insuficienţa cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV), cu excepţia etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului.*

*14. pacienţi cu lupus sau sindroame lupus-like, cu excepţia etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului.*

***Precauţii şi atenţionări pentru pacienţii trataţi cu inhibitori de JAK (JAKi):***

*A fost observată o incidenţă crescută de afecţiuni maligne, evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE), infecţii grave, trombembolism venos (TEV) şi mortalitate, la pacienţii cu poliartrită reumatoidă (PR) cu anumiţi factori de risc, care au fost trataţi cu JAKi, comparativ cu pacienţii trataţi cu inhibitori de TNF-α. Aceste riscuri sunt considerate efecte de clasă şi sunt relevante în cadrul tuturor indicaţiilor aprobate ale JAKi, în afecţiunile inflamatoare şi dermatologice. JAKi trebuie administraţi numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate, la pacienţii:*

*- cu vârstă de 65 de ani şi peste;*

*- fumători actuali sau care au fumat o perioadă îndelungată în trecut;*

*- cu alţi factori de risc cardiovascular sau cu factori de risc pentru apariţia afecţiunilor maligne.*

*JAKi trebuie administraţi cu precauţie la pacienţii cu factori de risc pentru TEV, alţii decât cei enumeraţi mai sus. Recomandările privind dozele sunt revizuite pentru anumite grupe de pacienţi cu factori de risc. Se recomandă examinarea periodică a pielii pentru toţi pacienţii. Medicii prescriptori trebuie să discute cu pacienţii despre riscurile asociate cu administrarea JAKi.*

***III. Prescriptori***

*Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, va completa o foaie de observaţie/fişă medicală care va conţine evaluările clinice şi de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicaţia informatică Registrul Român de Boli Reumatice.*

*Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la iniţierea terapiei, cât şi pe parcursul evoluţiei bolii sub tratament:*

*- informaţii demografice şi generale despre pacient;*

*- diagnosticul cert de AP conform criteriilor CASPAR;*

*- istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data iniţierii şi data opririi tratamentului, evoluţie sub tratament), prezenţa manifestărilor sistemice sau non-articulare;*

*- antecedente semnificative şi comorbidităţi;*

*- starea clinică actuală (NAD, NAT, VAS pacient, deficite funcţionale);*

*- nivelul reactanţilor de fază acută (VSH, CRP cantitativ);*

*- rezultatele screening-ului pentru tuberculoză (inclusiv rezultat test QuantiFERON), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;*

*- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B şi C, avizul medicului gastroenterolog sau infecţionist în cazul unui rezultat pozitiv;*

*- alte teste de laborator relevante;*

*- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic);*

*- justificarea recomandării tratamentului cu agenţi biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);*

*- preparatul biologic sau ts-DMARDs recomandat: denumirea comună internaţională şi denumirea comercială, precizând doza şi schema terapeutică;*

*- nivelul indicilor compoziţi: DAPSA şi după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/boală cu activitate scăzută;*

*- apariţia şi evoluţia în caz de reacţii adverse post-terapeutice, complicaţii, comorbidităţi.*

*Scala analogă vizuală (VAS) este completată direct de pacient pe fişă, acesta semnând şi datând personal.*

*Pentru iniţierea terapiei biologice sau ts-DMARDs se recomandă obţinerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii şi necesitatea instituirii tratamentului biologic sau ts-DMARDs.*

*Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii, justificând indicaţia de tratament biologic sau ts-DMARDs. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât şi limitele şi riscurile potenţiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate şi scheme terapeutice), precum şi monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul recomandat. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declaraţie de consimţământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internaţională şi numele comercial al preparatului recomandat şi va fi semnată şi datată personal de către pacient. Consimţământul este obligatoriu la iniţierea tratamentului, precum şi pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internaţională sau preparat comercial, doza sau frecvenţa de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat.*

**#M12**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 17 cod (L041M): SPONDILOARTRITA AXIALĂ, INCLUSIV SPONDILITA ANCHILOZANTĂ - AGENŢI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM\*\*1, ETANERCEPTUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM\*\*1, INFLIXIMABUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM\*\*1, IXEKIZUMABUM\*\*1Ω***

***I. Definiţia afecţiunii***

*Spondiloartritele (SpA) sunt un grup de boli inflamatoare cronice care afectează scheletul axial (articulaţiile sacro-iliace şi coloana vertebrală), uneori şi articulaţiile periferice (oligoartrita asimetrică interesând predominant articulaţiile membrelor inferioare), asociate frecvent cu entesită, dactilită, manifestări extraarticulare (uveita acută anterioară, psoriazis, boala inflamatoare intestinală), precum şi un factor genetic predispozant: antigenul HLA-B27.*

*Clasificarea actuală a SpA în* ***forma axială*** *(SpAax) şi* ***forma periferică*** *(SpAp) se bazează pe manifestările clinice predominante: axiale sau periferice*

*SpAax este o boală inflamatoare cronică afectând predominant scheletul axial (articulaţii sacro-iliace şi coloană), având 2 subtipuri principale:*

*- spondiloartrita axială nonradiografică (SpAax nr), fără sacroiliită radiografică, şi*

*- spondilita anchilozantă (SA) cu sacroiliită evidenţiată radiologic.*

***II. Tratamentul spondiloartritei axiale (SA şi SpA ax nr)***

*Tratamentul trebuie ghidat în funcţie de:*

*a) manifestări clinice actuale ale bolii*

*b) simptomatologia pacientului şi factori de prognostic:*

*- activitatea bolii/inflamaţie;*

*- durere;*

*- nivel de funcţionalitate/dizabilitate;*

*- afectarea articulaţiilor coxofemurale, anchiloze la nivelul coloanei.*

*c) factori individuali (sex, vârstă, comorbidităţi, medicaţie concomitentă, particularităţile individuale ale pacientului).*

*Cele mai utilizate terapii sunt:*

*- antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) - au fost primele şi pentru mult timp singurele medicamente folosite; evaluarea eficacităţii AINS necesită administrarea unor doze maxime, pe o perioadă de minimum 6 săptămâni, cu condiţia unei toleranţe satisfăcătoare.*

*- Sulfasalazina - este indicată doar în tratamentul afectărilor periferice din SpA. Doza eficientă de sulfasalazină este de 2 - 3 g/zi oral, tratamentul fiind iniţiat cu 500 mg/zi şi crescut progresiv până la doza eficientă, cu condiţia unei toleranţe bune. Se consideră nonresponder la sulfasalazină lipsa de ameliorare semnificativă după 4 luni de tratament.*

*- terapia biologică a modificat prognosticul pacienţilor cu SpAax, determinând nu doar ameliorări semnificative ale activităţii bolii, ci şi oprirea evoluţiei bolii, permiţând reintegrarea socială a pacienţilor tineri condamnaţi la invaliditate, cu scăderea costurilor totale şi în special a celor indirecte datorate handicapului fizic şi echilibrarea balanţei cost/beneficiu.*

***Criterii de includere*** *a pacienţilor cu SpAax (SA, SpAax nr) în tratamentul biologic cu blocanţi de TNFα (adalimumabum original şi biosimilar, certolizumabum, etanerceptum original şi biosimilar, golimumabum, infliximabum original şi biosimilar) şi blocanţi de IL17 (secukinumab, ixekizumab):*

*1. Diagnosticul cert de SpAax se stabileşte de către medicul reumatolog, şi se bazează demonstrarea sacroiliitei pe imagistică (IRM: cu semne de inflamaţie activă sau radiografie) la care se asociază, conform criteriilor de clasificare ale SpAax, cel puţin unul dintre elementele caracteristice ale SpAax:*

*- artrita*

*- entesita (călcâi)*

*- uveita*

*- dactilita*

*- psoriasis*

*- boala Crohn/colita ulcerativă*

*- răspuns bun la AINS*

*- antecedente de SpAax*

*- HLA-B27*

*- nivele crescute de proteină C reactivă (PCR)*

*În cazul în care pacientul prezintă pe radiografie modificări de sacroiliită, care să îndeplinească criteriile de clasificare New York modificate (1984), cazul se încadrează ca SA, conform celor de mai jos:*

*- durere lombară joasă şi redoare, cu durata de peste 3 luni, care se ameliorează la mobilizare şi nu dispare în repaus;*

*- limitarea mişcării coloanei lombare în plan sagital şi frontal;*

*- limitarea expansiunii cutiei toracice;*

*- criteriul imagistic: sacroiliita unilaterală grad 3 - 4 sau sacroiliita bilaterală grad 2 - 4 radiografic.*

*Diagnosticul cert de SA presupune prezenţa criteriului imagistic asociat cel puţin unui criteriu clinic.*

*2. Boala activă şi severă:*

*- BASDAI > 6 la 2 evaluări succesive separate de cel puţin 4 săptămâni şi ASDAS >/= 2,5 (boală cu activitate înaltă sau foarte înaltă)*

*- VSH > 28 mm/h şi/sau proteina C reactivă (PCR) de peste 3 ori limita superioară a normalului (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative).*

*BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index) este format din 6 întrebări privind principalele 5 simptome din spondilită anchilozantă: oboseală, durerea coloanei cervicale, toracale sau lombare, durerea/tumefacţia articulaţiilor periferice, durerea la atingere ori presiune la nivelul entezelor, redoare matinală (severitate, durată). Aprecierea se face folosind scala analogă vizuală (VAS) - o scală de 0 - 10, în care se notează cu 0 = absenţa durerii, oboselii şi 10 - durere sau oboseală foarte severă. Se face scorul total adunând întrebările 1 - 4 cu media întrebărilor 5 şi 6, iar rezultatul se împarte la 5. (vezi anexa BASDAI).*

*ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) este format din 5 variabile: durerea lombară cuantificată în întrebarea nr. 2 din BASDAI, durata redorii matinale cuantificată prin întrebarea nr. 6 din BASDAI, VAS (0 - 10) care cuantifică activitatea bolii de către pacient în ultima săptămână, durerile şi tumefacţiile articulare resimţite de pacient cuantificate prin a treia întrebare din BASDAI, VSH (la 1 h) sau PCR cantitativ (mg/L).*

*În funcţie de valorile scorului ASDAS activitatea bolii se împarte pe următoarele paliere:*

*- ASDAS >/= 3,5 (boală cu activitate foarte înaltă);*

*- ASDAS >/= 2,1 şi < 3,5 (boală cu activitate înaltă);*

*- ASDAS > 1,3 şi < 2,1 (boală cu activitate medie);*

*- ASDAS </= 1,3 (boală inactivă).*

*3. Eşecul terapiilor tradiţionale*

*a) cel puţin 2 AINS administrate continuu, cel puţin 6 săptămâni fiecare, la doze maxim recomandate sau tolerate. Pacienţii cu SpAax şi SA numai cu afectare axială, nu au nevoie de DMARD (sulfasalazinum) înainte de terapia biologică;*

*b) sulfasalazina în formele periferice, cel puţin 4 luni de tratament la doze maxim tolerate (2 - 3 g/zi);*

*c) răspuns ineficient la cel puţin o administrare de glucocorticoid injectabil local în artritele periferice şi/sau entesitele active, dacă este indicată.*

*4. Prezenţa afectărilor articulaţiilor coxofemurale şi a manifestărilor extra-articulare reprezintă factori adiţionali ce permit administrarea terapiei anti-TNFα la un scor mai mic de activitate al bolii cu un BASDAI > 4 sau la un scor al ASDAS între 2,1 şi 2,5.*

***Screeningul*** *necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice*

*1. Tuberculoza*

*Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu SpAax de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile riscului epidemiologie mare al acestei populaţii. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară şi teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienţii testaţi pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) >/= 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniţia după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienţii care au avut teste iniţiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an (la reevaluare se va folosi acelaşi test care a fost folosit iniţial).*

*Pentru detalii legate de definirea pacienţilor cu risc crescut şi a conduitei de urmat, precum şi a situaţiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al SA elaborat de Societatea Română de Reumatologie.*

*2. Hepatitele virale*

*Ţinând cont de riscul crescut al reactivării infecţiilor cu virusuri hepatitice B şi C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea iniţierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecţiilor cronice cu virusurile hepatitice B şi C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitaţi alături de transaminaze înainte de iniţierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.*

*Decizia de iniţiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică şi virusologică) a pacientului şi va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a SpAax poate fi iniţiată, precum şi schema de monitorizare a siguranţei hepatice. Se recomandă repetarea periodică, a screeningului pentru infecţiile cronice cu virusuri hepatitice B şi C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.*

*Pentru detalii legate de managementul infecţiei cu virusuri hepatitice la pacienţii cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al SA elaborat de Societatea Română de Reumatologie şi protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătăţii şi Casa Naţională de Asigurări de Sănătate.*

***Scheme terapeutice***

*La pacienţii la care sunt îndeplinite criteriile privind iniţierea terapiei biologice medicul curant va alege, în funcţie de particularităţile cazului şi caracteristicile produselor disponibile, preparatul biologic pe care îl consideră adecvat. De regulă, nu se recomandă combinarea preparatului biologic cu un remisiv sintetic (sulfasalazină).*

***Blocanţii TNFα*** *utilizaţi în SpAax:*

*1. adalimumabum original şi biosimilar: 40 mg o dată la două săptămâni, subcutanat; se indică în tratamentul în SpAax (SA şi SpA ax nr).*

*2. certolizumab pegol: doza de încărcare este de 400 mg (administrată a câte 2 injecţii subcutanate a câte 200 mg fiecare) în săptămânile 0, 2 şi 4; doza de întreţinere recomandată este de 200 mg o dată la 2 săptămâni sau 400 mg o dată la 4 săptămâni, subcutanat; se indică în tratamentul în SpAax (SA şi SpA ax nr).*

*3. etanerceptum (original şi biosimilar): 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat; se indică în tratamentul în SpAax (SA şi SpA ax nr).*

*4. golimumab: 50 mg lunar în aceeaşi dată a lunii subcutanat. La pacienţii cu greutatea > 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze de golimumab 50 mg lunar poate fi folosită doza de 100 mg injectabil subcutanat o dată pe lună în aceeaşi dată a lunii; se indică în tratamentul în SpAax (SA şi SpA ax nr).*

***5.*** *infliximabum (original şi biosimilar): se utilizează în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 şi apoi la 2 şi 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni; se indică numai în tratamentul SA. Tratamentul cu infliximab administrat subcutanat trebuie iniţiat ca tratament de întreţinere la 4 săptămâni de la ultima administrare a două perfuzări intravenoase de infliximab la 5 mg/kg, administrate la interval de 2 săptămâni. Doza recomandată pentru infliximab forma farmaceutică pentru utilizare subcutanată de este de 120 mg la interval de 2 săptămâni.*

*În cazul în care tratamentul de întreţinere este întrerupt şi este necesară reînceperea tratamentului, nu este recomandată utilizarea unui regim de re-inducţie a infliximabului intravenos. În această situaţie, infliximabul trebuie reiniţiat ca doză unică de infliximab intravenos urmată de recomandările privind doza de întreţinere pentru infliximab subcutanat descrise mai sus, la 4 săptămâni după ultima administrare de infliximab intravenos.*

*Când se trece de la terapia de întreţinere cu infliximab formulă intravenoasă la forma farmaceutică subcutanată a infliximab, forma farmaceutică subcutanată poate fi administrată la 8 săptămâni după ultima administrare a perfuziilor intravenoase de infliximab.*

*Nu sunt disponibile informaţii privind trecerea pacienţilor de la forma farmaceutică subcutanată la forma farmaceutică intravenoasă a infliximabum.*

*Dacă pacienţii omit administrarea unei injecţii cu formularea subcutanată a infliximab, trebuie să fie instruiţi să-şi administreze imediat doza omisă în cazul în care acest lucru se întâmplă în termen de 7 zile de la doza omisă, apoi să rămână la schema lor iniţială. Dacă doza este întârziată cu 8 zile sau mai mult, pacienţii trebuie să fie instruiţi să sară peste doza omisă, să aştepte până la următoarea doză programată şi apoi să rămână la schema lor iniţială.*

***Blocanţi de IL17*** *utilizaţi în SA:*

*1. secukinumab: doza recomandată este de 150 mg/săptămână subcutanat timp de 4 săptămâni (1 injecţie la săptămânile 0, 1, 2 şi 3), ulterior de 150 mg/lună subcutanat (1 injecţie în fiecare lună începând cu săptămâna 4). La pacienţii care au început tratamentul cu secukinumabum 150 mg şi au avut un răspuns clinic inadecvat (conform definiţiei de mai jos la capitolul "Continuarea tratamentului"), se poate creşte doza de secukinumabum la 300 mg/lună. Fiecare doză de 300 mg poate fi administrată sub forma unei injecţii subcutanate de 300 mg sau a două injecţii subcutanate de 150 mg; se indică în tratamentul în SpAax (SA şi SpA ax nr).*

*2. ixekizumab: doza recomandată este de 160 mg (două injecţii a câte 80 mg) administrată prin injectare subcutanată în săptămâna 0, urmată de 80 mg la intervale de 4 săptămâni. Se indică în tratamentul în SpAax (SA şi SpA ax nr).*

***Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

*Ixekizumab nu se recomandă pacienţilor cu boală inflamatorie intestinală. Dacă un pacient prezintă semne şi simptome de boală inflamatorie intestinală sau are o exacerbare a unei boli inflamatorii intestinale preexistente, administrarea ixekizumab trebuie întreruptă şi trebuie iniţiat tratamentul adecvat.*

*Ixekizumab nu trebuie să fie utilizat cu vaccinuri vii.*

***Evaluarea răspunsului la tratamentul biologic***

*Evaluarea răspunsului la tratament se face la 24 de săptămâni de tratament în vederea încadrării cazului ca responder sau nonresponder, ţinând cont de următoarele elemente:*

*1. Dinamica ASDAS definită ca diferenţă între ASDAS-ul anterior şi cel actual (delta ASDAS):*

*- delta ASDAS >/= 1,1 - ameliorare clinică importantă,*

*- delta ASDAS >/= 2 - ameliorare clinică majoră;*

*- delta ASDAS < 1,1 - ameliorare clinică absentă*

*2. Dinamica BASDAI care se defineşte ca modificare procentuală (%) sau scăderea acestuia în valoare absolută, faţă de evaluarea anterioară.*

***Continuarea tratamentului***

*În cazul pacienţilor în curs de tratament biologic (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii iniţiate în străinătate sau alte situaţii justificate, corespunzător documentate), tratamentul se continuă dacă pacientul este responder, după cum urmează:*

*a) se înregistrează ameliorare de peste 50% a BASDAI;*

*b) se înregistrează o scădere a valorilor VSH şi/sau CRP cu peste 50%;*

*c) delta ASDAS >/= 1,1.*

*Acest profil se raportează faţă de iniţiere şi/sau faţă de evaluarea anterioară.*

*În caz de discordanţe între valorile ASDAS şi delta ASDAS cu cele ale BASDAI, vor prima la evaluarea răspunsului ASDAS şi delta ASDAS.*

*Boala cu activitate medie (1,3 < ASDAS < 2,1) este acceptată doar în primul an de tratament, ţintă fiind ASDAS </= 1,3 (boală inactivă).*

*Situaţii speciale la pacienţii responderi:*

*a) pacienţii cu boală veche (cel puţin 5 ani de la diagnostic) pot continua tratamentul dacă ASDAS este între 1,3 şi 2,1.*

*b) pacienţii care sub tratament înregistrează o creştere a activităţii bolii, cu depăşirea pragului ASDAS de 2,1, dar nu mai mult de 2,5, pot continua tratamentul încă 24 de săptămâni cu reevaluare ulterioară şi reîncadrare în responder sau nonresponder.*

*Pacientul nonresponder se defineşte ca: ASDAS >/= 3,5 (boala cu activitate foarte înaltă) şi/sau delta ASDAS < 1,1; BASDAI < 50% ameliorare (sau BASDAI > 4); VSH şi/sau CRP > 50% faţă de momentul iniţierii tratamentului.*

*Medicul curant este cel care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate încadra cazul ca responder sau nonresponder la tratamentul administrat. Apariţia unei reacţii adverse poate impune schimbarea terapiei biologice.*

*Lipsa de ameliorare a criteriilor enunţate după schimbări succesive ale agenţilor biologici duce la oprirea tratamentului biologic.*

*Evoluţia bolii va fi strâns monitorizată, clinic şi biologic (lunar sau cel puţin o dată la fiecare 3 - 6 luni), iar medicul curant va adapta şi modifica schema de tratament, utilizând ASDAS şi BASDAI ca indicatori de evoluţie a afecţiunii, ţinta terapeutică fiind obţinerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii.*

***Atitudinea la pacienţii aflaţi în remisiune persistentă*** *(boală inactivă)*

*În conformitate cu recomandările EULAR şi ţinând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienţii aflaţi în remisiune persistentă (boală inactivă) ASDAS </= 1,3 şi valori normale VSH şi PCR la 2 evaluări succesive (la interval de minimum 6 luni între evaluări) tratamentul biologic administrat să fie redus treptat. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluţia pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema iniţială în cazul unui puseu evolutiv de boală.*

*O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic se face după cum urmează:*

*- adalimumabum original şi biosimilar 40 mg injectabil subcutanat se creşte intervalul între administrări la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la o lună, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic;*

*- certolizumab pegol: se creşte intervalul dintre administrări la 6 săptămâni pentru 6 luni cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obţinută cu 400 mg sc la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg subcutanat la 2 săptămâni se creşte intervalul la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 4 săptămâni;*

*- etanerceptum (original sau biosimilar) pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutanat - se creşte intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile timp de 6 luni, apoi 25 mg/săptămână, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic;*

*- golimumabum 50 mg injectabil subcutanat se creşte intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeaşi dată a lunii, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic;*

*- infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se creşte intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăşi intervalul de 16 săptămâni între administrări. Infliximab administrat subcutanat: se creşte intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.*

*- secukinumabum 150 mg/lună subcutanat se creşte intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeaşi dată a lunii, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic; pentru secukinumabum 300 mg/lună subcutanat se poate reduce doza la 150 mg/lună subcutanat, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.*

*- ixekizumab 80 mg: injectabil subcutanat se creşte intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeaşi dată a lunii, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.*

***Criterii de excludere*** *a pacienţilor din tratamentul cu terapii biologice sau contraindicaţii pentru acestea*

*1. pacienţi cu infecţii severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste sau orice alte infecţii considerate semnificative în opinia medicului curant;*

*2. tratamentul biologic este contraindicat la pacienţii cu infecţii active cu VHB şi utilizat cu prudenţă la cei cu infecţie cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situaţii de infecţie virală B sau C decizia de iniţiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecţionist sau gastroenterolog;*

*3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab original şi biosimilar, certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), secukinumab, ixekizumab, la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;*

*4. sarcina/alăptarea; la pacienţii de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepţiei împreună cu medicul curant şi medicul de obstetrică-ginecologie; pentru pacienţii care doresc să procreeze, medicul curant va ţine cont de informaţiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;*

*5. pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă;*

*6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;*

*7. afecţiuni maligne prezente sau afecţiune maligne în antecedente fără avizul oncologic;*

*8. orice contraindicaţii recunoscute ale terapiilor biologice;*

*9. lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament;*

*10. pierderea calităţii de asigurat;*

*11. în cazul non-aderenţei majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia şi oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.*

*12. pentru infliximab original sau biosimilar: readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;*

*13. insuficienţă cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV), cu excepţia etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului;*

*14. pacienţi cu lupus sau sindroame lupus-like, cu excepţia etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului.*

***III. Prescriptori***

*Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, cu modificările şi completările ulterioare, va completa o foaie de observaţie/fişă medicală care va conţine evaluările clinice şi de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicaţia informatică Registrul Român de Boli Reumatice.*

*Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la iniţierea terapiei, cât şi pe parcursul evoluţiei bolii sub tratament:*

*- informaţii demografice şi generale despre pacient;*

*- diagnosticul cert de SA;*

*- istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data iniţierii şi data opririi tratamentului, evoluţie sub tratament), prezenţa manifestărilor sistemice sau non-articulare;*

*- antecedente semnificative şi comorbidităţi;*

*- starea clinică actuală (NAD, NAT, redoare matinală, deficite funcţionale);*

*- BASDAI, ASDAS;*

*- nivelul reactanţilor de fază acută (VSH, PCR cantitativ);*

*- rezultatele screening-ului pentru tuberculoză (inclusiv rezultat test Quantiferon), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;*

*- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B şi C, avizul medicului gastroenterolog sau infecţionist în cazul unui rezultat pozitiv;*

*- alte teste de laborator relevante;*

*- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic/IRM);*

*- justificarea recomandării tratamentului cu agenţi biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);*

*- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internaţională şi denumirea comercială, precizând doza şi schema terapeutică;*

*- apariţia şi evoluţia în caz de reacţii adverse post-terapeutice, complicaţii, comorbidităţi.*

*Chestionarul BASDAI pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient este completat direct de pacient pe fişă, acesta semnând şi datând personal.*

*Pentru iniţierea terapiei biologice se recomandă obţinerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii şi necesitatea instituirii tratamentului biologic.*

*Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii, justificând indicaţia de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât şi limitele şi riscurile potenţiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate şi scheme terapeutice), precum şi monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat.*

*Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declaraţie de consimţământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internaţională şi numele comercial al preparatului recomandat şi va fi semnată şi datată personal de către pacient. Consimţământul este obligatoriu la iniţierea tratamentului biologic, precum şi pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internaţională sau preparat comercial, doza sau frecvenţa de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat.*

**#M12**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 18 cod (L043M): POLIARTRITA REUMATOIDĂ - AGENŢI BIOLOGICI: INFLIXIMABUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), ADALIMUMABUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM\*\*1, CERTOLIZUMABUM\*\*1, RITUXIMABUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), TOCILIZUMABUM\*\*1, ABATACEPTUM\*\*1 ŞI REMISIVE SINTETICE ŢINTITE: BARICITINIB\*\*1, TOFACITINIB\*\*1, UPADACITINIB\*\*1***

***I. Definiţia afecţiunii/Diagnostic/Factori prognostici***

*Poliartrita reumatoidă reprezintă forma cea mai frecventă de reumatism inflamator, afectând aproximativ 1% din populaţia generală. Netratată sau tratată necorespunzător are de obicei o evoluţie severă şi progresiv agravantă, generând durere şi inflamaţie articulară, distrucţii osteocartilaginoase definitive şi handicap funcţional semnificativ. Severitatea bolii rezultă din faptul că peste 50% din pacienţi îşi încetează activitatea profesională în primii 5 ani de boală, iar la 10% din cazuri apare o invaliditate gravă în primii 2 ani de evoluţie. Apariţia unor leziuni viscerale este responsabilă de o scurtare a duratei medii de viaţă cu 5 până la 10 ani. Având în vedere severitatea potenţială şi riscul de complicaţii, diagnosticul PR trebuie confirmat într-un stadiu cât mai precoce şi în acest sens pacientul va fi îndrumat către un medic reumatolog.*

*Diagnosticul cert de poliartrită reumatoidă va fi confirmat de medicul reumatolog, cât mai devreme faţă de debutul bolii, conform criteriilor de clasificare EULAR/ACR 2010. Populaţia-ţintă de pacienţi la care se aplică aceste criterii este reprezentată de pacienţi cu cel puţin o articulaţie tumefiată şi la care prezenţa sinovitei nu poate fi explicată de o altă boală. Sunt evaluate cantitativ un număr de 4 domenii, conform tabelului de mai jos, pentru diagnosticul de PR fiind necesare minimum 6 puncte din 10 posibile (Tabel 1).*

*În aprecierea potenţialului evolutiv al bolii sunt consideraţi factori de prognostic nefavorabil următorii:*

*- vârsta sub 45 ani la debut;*

*- un titru înalt al factorilor reumatoizi sau al anticorpilor anti-CCP (de peste 10 ori valoarea normală);*

*- valori mari ale reactanţilor de fază acută: proteina C reactivă > 5 ori limita superioară a normalului sau VSH > 50 mm/1 h;*

*- numărul mare de articulaţii tumefiate (> 5 articulaţii tumefiate);*

*- eroziuni evidenţiate imagistic;*

*- status funcţional alterat (HAQ peste 1,5);*

*- prezenţa manifestărilor extra-articulare (noduli reumatoizi, sindrom Felty sau vasculită sau altele).*

***II. Tratamentul remisiv al poliartritei reumatoide, evaluare, criterii de includere şi excludere, scheme terapeutice pentru terapia biologică şi cu remisive sintetice ţintite***

*Tratamentul remisiv (de fond) al poliartritei reumatoide este obligatoriu în toate formele active ale bolii.*

*Nomenclatura utilizată în acest protocol respectă recomandările actuale EULAR: terapii remisive sau modificatoare de boală (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs - DMARDs), care se clasifică în:*

*- remisive sintetice (sDMARDs), cu subtipurile: sintetice convenţionale (csDMARDs) şi sintetice ţintite (tsDMARDs);*

*- remisive biologice (bDMARDs), care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs).*

*Conform recomandărilor EULAR, revizia 2013/2016, tratamentul cu remisive sintetice convenţionale reprezintă prima linie terapeutică, este obligatoriu în toate formele active ale bolii şi trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic).*

*Tabel 1. Criteriile de clasificare a poliartritei reumatoide conform EULAR/ACR 2010*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| A. Afectarea articulară\*1) | Puncte |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 articulaţie mare\*2) | 0 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 2 - 10 articulaţii mari | 1 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 - 3 articulaţii mici (cu sau fără afectare a | 2 |*

*| articulaţiilor mari)\*3) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 4 - 10 articulaţii mici (cu sau fără afectare a | 3 |*

*| articulaţiilor mari) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| > 10 articulaţii (cu cel puţin o articulaţie mică)\*4) | 5 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| B. Serologie (cel puţin un test necesar pentru | |*

*| diagnostic)\*5) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| FR şi anticorpi anti-CCP negativi | 0 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| FR sau anticorpi anti-CCP pozitivi în titru mic | 2 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| FR sau anticorpi anti-CCP pozitivi în titru mare | 3 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| C. Reactanţi de fază acută (cel puţin un test necesar | |*

*| pentru diagnostic)\*6) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| PCR şi VSH normale | 0 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| PCR sau VSH crescute | 1 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| D. Durata simptomelor\*7) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| < 6 săptămâni | 0 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| > 6 săptămâni | 1 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Note: |*

*| \*1) afectarea articulară se referă la orice articulaţie dureroasă |*

*| sau tumefiată la examinare, care pot fi confirmate de evidenţierea |*

*| imagistică a sinovitei. Primele articulaţii carpo-metacarpiene, |*

*| primele articulaţii metatarsofalangiene şi articulaţiile |*

*| interfalangiene distale nu se evaluează. |*

*| \*2) articulaţii mari sunt: umerii, coatele, şoldurile, genunchii, |*

*| articulaţiile tibio-tarsiene. |*

*| \*3) articulaţii mici sunt: metacarpofalangiene, interfalangiene |*

*| proximale, metatarsofalangiene, interfalangiană a policelui, |*

*| radiocubitocarpiene. |*

*| \*4) se referă la orice combinaţie de articulaţii mari cu cel puţin o|*

*| articulaţie mică, inclusiv articulaţii nespecificate anterior (de |*

*| exemplu temporomandibulare, acromioclaviculare, sternoclaviculare |*

*| etc.). |*

*| \*5) valori negative se referă la valori în unităţi internaţionale |*

*| mai mici sau egale cu valoarea superioară a normalului (VSN); |*

*| titrul mic se referă la valori mai mari decât VSN dar mai mici sau |*

*| egale cu de 3 ori VSN a laboratorului; titrul mare se referă la |*

*| valori mai mari de 3 ori VSN. În cazurile în care testarea FR este |*

*| disponibilă numai ca test calitativ (rezultat cu FR negativ sau |*

*| pozitiv), un rezultat pozitiv va fi catalogat drept FR în titru |*

*| mic. |*

*| \*6) valorile normale sau crescute se determină conform standardelor |*

*| laboratorului local. |*

*| \*7) durata simptomelor se referă la auto-evaluarea pacientului |*

*| asupra perioadei semnelor de sinovită (durere, tumefacţie, |*

*| sensibilitate) la articulaţiile afectate clinic la momentul |*

*| evaluării, indiferent de tratament. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Abrevieri: FR - factor reumatoid, CCP - cyclic citrullinated |*

*| peptides, PR - poliartrită reumatoidă, PCR - proteina C reactivă, |*

*| RCC - radiocubitocarpiene, VSH - viteza de sedimentare a |*

*| hematiilor. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Obiectivul terapeutic urmărit este obţinerea:*

*- remisiunii bolii, ori de câte ori este posibil (cel mai frecvent în formele de boală depistate timpuriu, cu iniţierea precoce a tratamentului);*

*- activităţii joase a bolii (LDA), la cazurile la care nu se poate obţine remisiunea (cel mai frecvent în formele constituite de boală).*

*Cele mai utilizate terapii remisive sintetice convenţionale sunt reprezentate de:*

*- metotrexat - conform EULAR reprezintă medicaţia remisivă sintetică convenţională de primă alegere, cu excepţia cazurilor când există contraindicaţii majore, în doza de întreţinere uzuală: 20 mg/săptămână (în funcţie de toleranţă), de regulă oral. Pentru creşterea toleranţei, asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (subcutanat sau intramuscular) a metotrexatului trebuie luată în calcul pentru creşterea biodisponibilităţii şi reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă şi antiemetice: ondansetron sau granisetron);*

*- leflunomid - utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienţii nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacţii adverse la metotrexat, în doza uzuală de 20 mg/zi;*

*- sulfasalazina - utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienţii nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacţii adverse la alte remisive sintetice, doza de întreţinere uzuală minim 2 g/zi, crescută la nevoie până la 3 g/zi (funcţie de toleranţă);*

*- hidroxiclorochina - utilizată de obicei în asociere cu alte remisive sintetice convenţionale majore (de exemplu: metotrexat, leflunomid, sulfasalazină), din cauza eficacităţii relative mai mici; utilizarea sa, ca a doua opţiune de remisiv sintetic, în afara metotrexat, nu este considerată suficientă pentru indicaţia de terapie biologică şi sintetică ţintită (tsDMARDs); doza uzuală de 400 mg/zi;*

*- următoarele 2 preparate remisive sintetice convenţionale au în prezent, conform EULAR, indicaţie foarte limitată în PR, rezervată doar formelor nonresponsive, care nu au răspuns la nicio altă terapie sintetică sau biologică sau care au dezvoltat reacţii adverse la alte remisive sintetice sau biologice, fiind utilizate doar în situaţii excepţionale:*

*• ciclosporina A, în doză uzuală de 3 - 5 mg/kgc/zi;*

*• azatioprina, în doză uzuală de 100 mg/zi.*

*În funcţie de particularităţile cazului tratat şi de gradul de activitate a bolii, medicul curant formulează schema de tratament şi indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere, iar asocierea trebuie de obicei să includă metotrexat.*

*Glucocorticoizii în doze mici (</= 7,5 mg/zi) trebuie avuţi în vedere ca parte a strategiei terapeutice iniţiale (în asociere cu unul sau mai multe remisive sintetice convenţionale), însă tratamentul trebuie redus şi oprit cât mai rapid posibil.*

***Evaluarea activităţii bolii***

*Evaluarea activităţii bolii este obligatorie pentru alegerea schemei terapeutice şi evaluarea gradului de răspuns la tratament; se face prin calcularea unui indice cumulativ numit scorul activităţii bolii (DAS28).*

*Indicele cumulativ DAS28 cu 4 variabile include:*

*- NAD: numărul articulaţiilor dureroase;*

*- NAT: numărul articulaţiilor tumefiate;*

*- VAS: scală analogă vizuală (mm) pentru evaluarea globală a activităţii bolii, de către pacient;*

*- VSH (la 1 h) sau proteina C reactivă cantitativ.*

*În evaluarea semnificaţiei DAS28 se ţine cont de următoarele definiţii:*

*- DAS28 </= 2,6 = remisiune:*

*- DAS28 > 2,6 şi </= 3,2 = activitate scăzută a bolii (LDA);*

*- DAS28 > 3,2 şi < 5,1 = activitate moderată a bolii (MDA);*

*- DAS28 >/= 5,1 = activitate ridicată a bolii (HDA).*

*Pentru aprecierea răspunsului la tratament se vor folosi criteriile de răspuns EULAR, utilizând DAS28 (Tabel 2):*

*Tabel 2. Criteriile EULAR de răspuns la tratament a PR folosind DAS28*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| | scăderea DAS28 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| nivel DAS atins | > 1,2 | 0,6 - 1,2 | < 0,6 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| DAS28 < 3,2 | răspuns bun | răspuns moderat | fără răspuns|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 3,2 </= DAS28 </= | răspuns moderat | răspuns moderat | fără răspuns|*

*| 5,1 | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| DAS28 > 5,1 | răspuns moderat | fără răspuns | fără răspuns|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Evoluţia bolii va fi strâns monitorizată, clinic şi biologic (lunar sau cel puţin o dată la fiecare 3 - 6 luni), iar medicul curant va adapta şi modifica schema de tratament, utilizând DAS28 ca indicator global de evoluţie al afecţiunii, ţinta terapeutică fiind obţinerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Nu este recomandată utilizarea de parametri individuali (clinici sau biologici) pentru a aprecia evoluţia bolii sub tratament, aplicarea indicilor compoziţi fiind întotdeauna superioară. Dacă nu se obţine nicio îmbunătăţire în interval de cel mult 3 luni de la iniţierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie ajustată, ca preparate, doze ori scheme terapeutice.*

*Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate încadra cazul ca având lipsă de răspuns sau răspuns parţial la tratamentul remisiv sintetic convenţional, situaţie în care se poate indica utilizarea terapiilor biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs).*

*Pacienţii cu poliartrită reumatoidă activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului remisiv sintetic convenţional, necesită utilizarea de tratament biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs).*

*În vederea iniţierii unei terapii biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs), medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate a bolii, între care următorii sunt obligatorii:*

*- numărul de articulaţii dureroase (NAD);*

*- numărul de articulaţii tumefiate (NAT);*

*- redoarea matinală (în minute);*

*- scala analogă vizuală (VAS în milimetri) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient;*

*- VSH (la 1 oră);*

*- proteina C reactivă (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative), determinarea este obligatorie, chiar dacă nu este folosită la calculul DAS28.*

*Datele medicale ale pacientului vor fi introduse în aplicaţia informatică numită Registrul Român de Boli Reumatice (RRBR).*

*Criterii de includere a pacienţilor cu poliartrită reumatoidă în tratamentul cu agenţii biologici infliximabum (original şi biosimilar), etanerceptum (original şi biosimilar), adalimumabum (original şi biosimilar), golimumabum, certolizumabum, rituximabum (original şi biosimilar), tocilizumabum, abataceptum şi cu remisive sintetice ţintite (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib).*

*Pentru includerea unui pacient cu poliartrită reumatoidă în terapia biologică sau în terapia cu remisive sintetice ţintite (tsDMARD) este necesară îndeplinirea simultană a următoarelor 4 criterii:*

*1. Diagnostic cert de poliartrită reumatoidă conform criteriilor ACR/EULAR (2010);*

*2. a) Pacienţi cu poliartrită reumatoidă severă, cu activitate ridicată a bolii (DAS > 5,1), în pofida tratamentului administrat;*

*2. b) Pacienţi cu poliartrită reumatoidă precoce (< 2 ani de la debut), cu activitate medie a bolii (DAS28 > 3,2) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezenţa a cel puţin 5 factori de prognostic nefavorabil (conform criteriilor prezentate la pct. I). Pentru oricare categorie 2.a) şi 2.b), pacienţii trebuie să prezinte cel puţin:*

*- 5 sau mai multe articulaţii cu sinovită activă (articulaţii dureroase şi tumefiate);*

*- şi 2 din următoarele 3 criterii:*

*• redoare matinală peste 60 de minute;*

*• VSH > 28 mm la o oră (respectiv peste 50 mm/h pentru pct. 2b);*

*• proteina C reactivă > de 3 ori (respectiv de 5 ori pentru pct. 2b) limita superioară a valorilor normale.*

*Indicele DAS28 se calculează conform practicii uzuale (automat în cazul utilizării aplicaţiei on-line RRBR) în varianta cu 4 variabile (NAD, NAT, VAS, VSH sau CRP). Medicul curant poate alege să calculeze DAS28 cu oricare dintre cei doi reactanţi de fază acută, va ţine însă cont că pentru toate evaluările ulterioare va trebui să utilizeze acelaşi parametru care a fost folosit la prima evaluare.*

*3. Cazuri de poliartrită reumatoidă care nu au răspuns la terapia remisivă sintetică convenţională, corect administrată (atât ca doze, cât şi ca durate a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puţin 2 terapii remisive sintetice convenţionale, cu durata de minimum 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepţia cazurilor cu contraindicaţie majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament, corespunzător documentate). Pentru categoria de pacienţi cu poliartrită reumatoidă precoce (< 2 ani de la debut), cu activitate medie a bolii (DAS > 3,2) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezenţa a cel puţin 5 factori de prognostic nefavorabil, este necesară utilizarea unei singure terapii remisive sintetice convenţionale, cu durata de minimum 12 săptămâni, de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepţia cazurilor cu contraindicaţie majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament, corespunzător documentate).*

*4. Absenţa contraindicaţiilor recunoscute pentru terapiile biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs). Definirea unui caz ca având lipsă de răspuns sau răspuns parţial la terapia remisivă sintetică convenţională se face prin persistenţa criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă uzual recomandată şi tolerată din preparatul remisiv convenţional respectiv. Pentru a fi relevante, evaluările (clinice şi de laborator) privind activitatea bolii, precum şi cele pentru excluderea contraindicaţiilor de terapie biologică sau sintetică ţintită (tsDMARDs) vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăşi de regulă 4 săptămâni).*

***Screeningul necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs)***

***1. Tuberculoza***

*Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu poliartrită reumatoidă de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile riscului epidemiologic mare al acestei populaţii.*

*Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară şi teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienţii testaţi pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) >/= 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniţia după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienţii care au avut teste iniţiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de un an (la reevaluare se va folosi acelaşi test care a fost folosit iniţial).*

*Pentru detalii legate de definirea pacienţilor cu risc crescut şi a conduitei de urmat, precum şi a situaţiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie.*

***2. Hepatitele virale***

*Ţinând cont de riscul crescut al reactivării infecţiilor cu virusuri hepatitice B şi C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea iniţierii terapiei cu un agent biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) să se efectueze screeningul infecţiilor cronice cu virusurile hepatitice B şi C.*

*Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitaţi alături de transaminaze înainte de iniţierea unei terapii biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs) sunt pentru virusul hepatitic B (VHB): antigen HBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.*

*Decizia de iniţiere a terapiei biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs) la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică şi virusologică) a pacientului şi va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică sau sintetică ţintită (tsDMARDs) a poliartritei reumatoide poate fi iniţiată, precum şi schema de monitorizare a siguranţei hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru infecţiile cronice cu virusuri hepatitice B şi C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.*

*Pentru detalii legate de managementul infecţiei cu virusuri hepatitice la pacienţii cu terapii biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs) medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie şi protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătăţii şi Casa Naţională de Asigurări de Sănătate.*

***Scheme terapeutice în tratamentul cu agenţi biologici şi terapii sintetice ţintite (tsDMARDs)***

*Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca primă soluţie terapeutică biologică sau sintetică ţintită (tsDMARDs) oricare dintre următoarele (fără a se acorda preferinţă sau prioritate unei clase):*

*- inhibitori TNF (listaţi în ordine alfabetică: adalimumab original şi biosimilar, certolizumab pegol, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar);*

*- abatacept;*

*- tocilizumab;*

*- în anumite circumstanţe (detaliate ulterior), rituximab (original şi biosimilar);*

*- sau un preparat sintetic ţintit (tsDMARDs) (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib)*

*Tratamentul biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) iniţiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) şi nu dezvoltă reacţii adverse care să impună oprirea terapiei. Evaluarea răspunsului la tratament se face de regulă la fiecare 24 săptămâni de tratament.*

*De regulă, orice terapie biologică (inclusiv tocilizumab) şi sintetică ţintită (tsDMARDs) se recomandă a fi administrată asociat cu un remisiv sintetic convenţional (de regulă unul singur, cel mai frecvent utilizat fiind metotrexat, pentru care se recomandă o doză minimă de 10 mg/săptămână), care este menţinut şi după iniţierea biologicului sau remisivului sintetic ţintit (tsDMARDs). În cazul în care din motive obiective, documentate corespunzător, nu este posibilă utilizarea concomitentă a niciunui remisiv sintetic convenţional, se recomandă utilizarea preferenţială de tocilizumab sau de sintetic ţintit (tsDMARDs). De menţionat că în conformitate cu rezumatele caracteristicilor produselor aprobate, următoarele terapii biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs) pot fi utilizate în monoterapie, în situaţii speciale ce trebuie documentate: adalimumab original şi biosimilar, certolizumab, etanercept original sau biosimilar, tsDMARDs (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib).*

*Evaluarea răspunsului la tratament este apreciat prin urmărirea următorilor parametri clinici şi de laborator:*

*- numărul de articulaţii dureroase (NAD);*

*- numărul de articulaţii tumefiate (NAT);*

*- scala analogă vizuală (VAS în milimetri) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient;*

*- VSH (la 1 oră);*

*- proteina C reactivă (cantitativ), a cărui determinare este obligatorie, chiar dacă nu este folosit la calculul DAS28;*

*- indicele cumulativ DAS28 cu 4 variabile (NAD, NAT, VAS şi nivel VSH sau CRP).*

*Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice şi de laborator) privind activitatea bolii, precum şi cele pentru identificarea unor potenţiale reacţii adverse vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăşi de regulă 4 săptămâni). În conformitate cu recomandările EULAR şi principiile strategiei terapeutice "treat to target (T2T)" obiectivul terapeutic este reprezentat de obţinerea remisiunii, iar în cazurile în care aceasta nu este posibilă, de obţinerea unei activităţi joase a bolii.*

***Continuarea tratamentului***

*În cazul pacienţilor în curs de tratament biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii iniţiate în străinătate sau alte situaţii justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat şi poate continua tratamentul cu condiţia atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii sau cel puţin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS28 mai mică de 2,6 şi respectiv 3,2). Până la atingerea ţintei terapeutice se va evalua folosind criteriul de răspuns bun EULAR, respectiv o scădere a DAS28 de minimum 1,2 faţă de evaluarea precedentă.*

*Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate recomanda continuarea sau schimbarea tratamentului administrat. Schimbarea terapiei biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs): la pacienţii având lipsă de răspuns sau răspuns moderat (vezi Tabel 2) la primul tratament biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) administrat sau care au dezvoltat o reacţie adversă documentată care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs), putând alege, conform recomandărilor EULAR, între oricare dintre următoarele opţiuni (alegerea făcându-se în funcţie de particularităţile cazului, de evoluţia şi de severitatea bolii):*

*- un alt inhibitor TNFα biosimilar sau original, pe care pacientul nu l-a mai încercat, cu menţiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după un produs original care nu a fost eficient sau a produs o reacţie adversă (inversul afirmaţiei fiind şi el corect); conform recomandărilor EULAR este în mod explicit permisă utilizarea unui al doilea inhibitor de TNFα după eşecul primului; în cazul eşecului celui de-al doilea blocant TNFα din motive de eficacitate, se recomandă utilizarea unei terapii cu un alt mod de acţiune;*

*- abatacept;*

*- rituximab (original şi biosimilar);*

*- tocilizumab;*

*- terapie sintetică ţintită (tsDMARDs) (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib).*

*În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariţia unei reacţii adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 24 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate.*

*Acelaşi protocol de modificare a schemei de tratament se repetă ori de câte ori este nevoie, respectiv pacientul nu mai răspunde la terapie sau dezvoltă o reacţie adversă care să impună oprirea terapiei. În cazul pacienţilor care au răspuns la tratament, dar la care se înregistrează o pierdere a răspunsului, exprimată într-o creştere a DAS28 mai mare de 1,2 între 2 evaluări succesive, cu condiţia trecerii într-un grad mai mare de activitate (de exemplu de la remisiune la LDA) sau de la LDA la MDA, se recomandă ajustarea schemei de tratament administrate (prin modificarea dozelor, frecvenţei de administrare, preparatelor utilizate sau terapiilor asociate).*

***A. Clasa blocanţilor de TNFα:*** *adalimumab (original şi biosimilar), certolizumab, etanercept (original şi biosimilar), golimumab, infliximab (original şi biosimilar)*

***1. Adalimumab (original şi biosimilar):*** *se utilizează în doze de 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat.*

*Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.*

***2. Certolizumab:*** *se utilizează în doze de 200 mg x 2, injectabil subcutanat la 0, 2, 4 săptămâni, apoi 200 mg subcutanat la 2 săptămâni. Atunci când este obţinut răspunsul clinic, poate fi luată în considerare o doză de menţinere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni. Pentru a asigura eficacitatea maximă, se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.*

***3. Etanercept (original şi biosimilar):*** *se utilizează în doze de 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează asociat cu metotrexat, în doza maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.*

***4. Golimumab:*** *se utilizează în doze de 50 mg o dată pe lună, injectabil subcutanat în aceeaşi dată a lunii.*

*La pacienţii cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg, se poate folosi doza de 100 mg injectabil subcutanat lunar în aceeaşi dată a lunii. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.*

***5. Infliximab (original şi biosimilar):*** *în doze de 3 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 şi apoi la 2 şi 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional. În caz de răspuns insuficient se poate creşte treptat doza de infliximabum până la 7,5 mg/kgc sau se poate reduce intervalul dintre administrări până la 6 săptămâni.*

*Tratamentul cu infliximabum în forma farmaceutică pentru utilizare subcutanată trebuie iniţiat cu dozele de infliximab de încărcare, care pot fi administrate intravenos sau subcutanat. Când dozele de încărcare sunt administrate subcutanat, Infliximabum 120 mg trebuie administrat sub formă de injecţie subcutanată, urmat de injecţii subcutanate suplimentare la 1, 2, 3 şi 4 săptămâni de la prima injecţie, apoi la interval de 2 săptămâni. Dacă pentru iniţierea tratamentului dozele de infliximab de încărcare se administrează intravenos, trebuie administrate intravenos 2 perfuzii cu infliximab 3 mg/kg la interval de 2 săptămâni. Primul tratament cu infliximab administrat subcutanat trebuie iniţiat ca tratament de întreţinere la 4 săptămâni de la a doua administrare intravenoasă. Doza recomandată de întreţinere pentru infliximab în forma farmaceutică pentru utilizare subcutanată este de 120 mg, la interval de 2 săptămâni.*

*În cazul în care tratamentul de întreţinere este întrerupt şi este necesară reînceperea tratamentului, nu este recomandată utilizarea unui regim de re-inducţie a infliximabului intravenos. În această situaţie, infliximabul trebuie reiniţiat ca doză unică de infliximab intravenos urmată de recomandările privind doza de întreţinere pentru infliximab subcutanat descrise mai sus, la 4 săptămâni după ultima administrare de infliximab intravenos.*

*Când se trece de la terapia de întreţinere cu infliximab formulă intravenoasă la forma farmaceutică subcutanată a infliximab, forma farmaceutică subcutanată poate fi administrată la 8 săptămâni după ultima administrare a perfuziilor intravenoase de infliximab.*

*Nu sunt disponibile informaţii privind trecerea pacienţilor de la forma farmaceutică subcutanată la forma farmaceutică intravenoasă a infliximabum.*

*Dacă pacienţii omit administrarea unei injecţii cu formularea subcutanată a infliximab, trebuie să fie instruiţi să-şi administreze imediat doza omisă în cazul în care acest lucru se întâmplă în termen de 7 zile de la doza omisă, apoi să rămână la schema lor iniţială. Dacă doza este întârziată cu 8 zile sau mai mult, pacienţii trebuie să fie instruiţi să sară peste doza omisă, să aştepte până la următoarea doză programată şi apoi să rămână la schema lor iniţială.*

***B. Clasa blocanţilor co-stimulării limfocitelor T - abatacept:*** *se utilizează în doză de 125 mg săptămânal sub formă de injecţie subcutanată, indiferent de greutatea corporală. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.*

***C. Blocanţi ai receptorului pentru IL-6 - tocilizumab:*** *se administrează în perfuzie intravenoasă (timp de o oră), la interval de 4 săptămâni în doză de 8 mg/kg (fără a se depăşi doza totală de 800 mg/PEV).*

*Pentru situaţiile de reacţii adverse care nu impun întreruperea tratamentului, doza se scade la 4 mg/kg. Pentru administrarea dozei adecvate se vor folosi atât flacoanele concentrat pentru soluţie perfuzabilă de 200 sau 400 mg/flacon, cât şi cele de 80 mg/flacon. În funcţie de greutatea pacientului, reconstituirea dozei standard se realizează în felul următor:*

*- 50 kg - 1 flacon de 400 mg*

*- 51 - 61 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 80 mg*

*- 62 - 65 kg - 1 flacon de 200 mg + 4 flacoane de 80 mg*

*- 66 - 70 kg - 1 flacon de 400 mg + 2 flacoane de 80 mg*

*- 71 - 75 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg*

*- 76 - 80 kg - 1 flacon de 400 mg + 3 flacoane de 80 mg*

*- 81 - 84 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg + 1 flacon de 80 mg*

*- 85 - 90 kg - 1 flacon de 400 mg + 4 flacoane de 80 mg*

*- 91 - 94 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg + 2 flacoane de 80 mg*

*- 95 kg - 2 flacoane de 400 mg*

*Pentru formularea subcutanată a tocilizumabului, doza recomandată este de 162 mg (conţinutul unei seringi pre-umplute) administrată subcutanat o dată pe săptămână. Pacienţii care trec de la forma farmaceutică intravenoasă la cea subcutanată trebuie să-şi administreze subcutanat prima doză care înlocuieşte următoarea doză programată a fi administrată intravenos, sub supravegherea medicului calificat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional. Tocilizumab poate fi administrat ca monoterapie în cazul intoleranţei la remisivele sintetice convenţionale sau unde continuarea tratamentului cu acestea nu este adecvată.*

***D. Terapia cu anticorpi anti-CD20: rituximab (original şi biosimilar)***

*Tratamentul cu rituximab (original şi biosimilar) este de regulă o terapie biologică de linia a doua, fiind indicat în prezenţa cumulativă a două criterii:*

*- pacienţi cu PR activă (DAS28 > 3,2) şi*

*- având lipsă de răspuns sau răspuns moderat sau intoleranţă la unul sau mai mulţi agenţi biologici (incluzând cel puţin un blocant de TNFα), apreciat după criteriile de evaluare la tratament mai sus-descrise.*

*În situaţii particulare menţionate mai jos, rituximab (original şi biosimilar) poate fi folosit ca terapie biologică de linia I după eşecul terapiilor remisive sintetice convenţionale (situaţie în care se aplică criteriile de activitate a bolii de la prima soluţie terapeutică biologică):*

*- istoric de limfom;*

*- tuberculoză latentă, cu contraindicaţie specifică pentru chimioprofilaxie;*

*- antecedente recente de neoplazie;*

*- istoric de afecţiuni demielinizante.*

***Rituximab (original şi biosimilar):*** *se administrează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care rituximab (original şi biosimilar) nu poate fi asociat cu metotrexat, medicul curant va indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic.*

*O serie de tratament cu rituximab (original şi biosimilar) constă în două perfuzii intravenoase de 1000 mg fiecare, administrate la două săptămâni interval. Premedicaţia cu antipiretice (exemplu: paracetamol), antihistaminice (exemplu: difenhidramină) şi 100 mg metilprednisolon (cu 30 minute înaintea administrării de rituximab original şi biosimilar) este obligatorie.*

*Evaluarea răspunsului la tratamentul cu rituximab (original şi biosimilar) se face la 24 de săptămâni de la seria precedentă de tratament cu rituximab (original şi biosimilar). Astfel, la 24 de săptămâni de la primul ciclu de tratament dacă pacientul este considerat ca având răspuns EULAR bun, continuă tratamentul până atinge obiectivul terapeutic, respectiv obţinerea remisiunii sau cel puţin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS28 mai mică de 2,6 şi, respectiv, 3,2). Până la atingerea ţintei terapeutice se va evalua folosind criteriul de răspuns bun EULAR, respectiv o scădere a DAS28 de minimum 1,2 faţă de evaluarea precedentă.*

*Repetarea tratamentului se va face după cel puţin 24 săptămâni de la ciclul de tratament precedent, doar la responderi, şi numai la momentul în care sunt îndeplinite una din următoarele condiţii de activitate a bolii:*

*- există o boală activă reziduală (DAS 28 >/= 3,2); sau*

*- se produce o reactivare a bolii cu creşterea DAS 28 cu >/= 1,2, cu condiţia trecerii bolii la nivelul superior de activitate (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA).*

***E. Terapia cu remisive sintetice ţintite (tsDMARDs):***

*-* ***baricitinib:*** *doza recomandată este de 4 mg/zi per os. Doza de 2 mg/zi per os este adecvată pentru pacienţii cu vârste de >/= 75 ani şi poate fi adecvată şi pentru pacienţii cu un istoric de infecţii cronice sau recurente, la pacienţii cu clearence al creatininei între 30 şi 60 ml/min şi la pacienţii care se află în tratament cu inhibitori ai transportorilor organici anionici 3 (OAT3), cum ar fi probenecidul.*

*-* ***tofacitinib:*** *doza recomandată este de 5 mg (comprimate filmate) de 2 ori pe zi oral sau 11 mg (comprimate cu eliberare prelungită) o dată pe zi, oral. Schimbul bidirecţional între tratamentul cu tofacitinib 5 mg comprimate filmate, de două ori pe zi şi cel cu tofacitinib 11 mg comprimat cu eliberare prelungită, o dată pe zi se poate face în ziua imediat următoare ultimei doze din fiecare comprimat. Doza de tofacitinib trebuie redusă la jumătate la pacienţii cărora li se administrează inhibitori ai citocromilor hepatici (ketoconazol, fluconazol). Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Pacienţii trebuie monitorizaţi pe parcursul tratamentului pentru semne şi simptome de embolism pulmonar.*

*-* ***upadacitinib:*** *doza recomandată este de 15 mg (comprimate cu eliberare prelungită)/zi, oral. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată (clasă Child-Pugh A sau B). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată; trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală severă. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care pacientul are o infecţie gravă până la obţinerea controlului asupra infecţiei. Upadacitinib trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu risc înalt de TVP/EP. Asocierea cu alte medicamente imunosupresoare puternice cum sunt azatioprina, ciclosporina, tacrolimus nu este recomandată. Upadacitinib trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii care urmează tratamente de lungă durată cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol şi claritromicina).*

***Atitudinea la pacienţii cu poliartrită reumatoidă aflaţi în remisiune persistentă***

*Ţinta terapeutică finală este reprezentată de remisiunea bolii, pentru evaluarea posibilităţii de reducere treptată a terapiei administrate se utilizează o definiţie a remisiunii stringente care a fost validată de ACR şi EULAR, care poate fi aplicată în două variante:*

*A. Definiţia bazată pe analiza booleană: în orice moment, pacientul trebuie să satisfacă toate condiţiile de mai jos:*

*- numărul articulaţiilor dureroase </= 1;*

*- numărul articulaţiilor tumefiate </= 1;*

*- proteina C reactivă </= 1 mg/dl;*

*- aprecierea globală de către pacient </= 1 (pe o scală de la 0 la 10).*

*B. Definiţia bazată pe indicele compozit: în orice moment, pacientul trebuie să aibă un scor al indicelui simplificat de activitate a bolii (SDAI) </= 3,3, definit conform formulei SDAI = NAD28 + NAT28 + evaluarea globală a pacientului pe o scală (0 - 10) + evaluarea globală a medicului pe o scală (0 - 10) + proteina C reactivă (mg/dL).*

*În conformitate cu recomandările EULAR şi ţinând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic şi sintetic ţintit (tsDMARDs), se recomandă ca la pacienţii aflaţi în remisiune persistentă, definită conform criteriilor ACR/EULAR 2011 (vezi mai sus), la două evaluări succesive (la minimum 6 luni interval între evaluări), să se ia în considerare, de comun acord cu pacientul, reducerea treptată a administrării tratamentului biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs), în condiţiile menţinerii neschimbate a terapiei remisive sintetice convenţionale asociate. Această reducere a expunerii la terapia biologică sau sintetică ţintită (tsDMARDs) se face treptat, monitorizând evoluţia pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema iniţială în cazul unui puseu evolutiv de boală, după discutarea propunerii de reducere a dozei de biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) cu pacientul şi semnarea unui consimţământ informat.*

*O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) se face după cum urmează:*

*- abatacept: 125 mg - se creşte intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la două săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.*

*- adalimumab (original şi biosimilar): 40 mg - se creşte intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.*

*- certolizumab: se creşte intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obţinută cu 400 mg o dată la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg la 2 săptămâni, se creşte intervalul la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 4 săptămâni.*

*- etanercept (original şi biosimilar): pentru doza de 50 mg/săpt. se creşte intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile pentru 6 luni, apoi 25 mg/săpt., cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.*

*- golimumab: 50 mg - se creşte intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.*

*- infliximab (original sau biosimilar): utilizat în doza care a indus remisiunea, se creşte intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic, cu grija de a nu depăşi 16 săptămâni între administrări. Infliximab administrat subcutanat: se creşte intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.*

*- rituximab (original şi biosimilar): 1.000 mg x 2, readministrare doar în cazul reluării activităţii bolii (creşterea DAS28 cu peste 1.2, cu trecerea într-o categorie superioară de activitate a bolii (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA) sau existenţa unei boli cu activitate reziduală (DAS28 peste 3,2).*

*- tocilizumab: 8 mg/kg - se creşte intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la două luni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.*

*- baricitinib: 4 mg/zi sau 2 mg/zi - la cei cu 4 mg/zi se reduce doza la 2 mg/zi, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.*

*- tofacitinib: 10 mg/zi sau 11 mg/zi - se reduce doza la 5 mg/zi, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.*

*- upadacitinib: 15 mg/zi - se reduce doza la 15 mg o dată la 2 zile, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.*

***Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul cu terapii biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs) sau contraindicaţii pentru acestea:***

*1. Criterii valabile pentru toate medicamentele biologice şi sintetice ţintite (tsDMARDs):*

*1.1. pacienţi cu infecţii severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste sau orice alte infecţii considerate semnificative în opinia medicului curant;*

*1.2. tratamentul biologic şi sintetic ţintit (tsDMARDs) este contraindicat la pacienţii cu infecţii active cu VHB şi utilizat cu prudenţă la cei cu infecţie cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situaţii de infecţie virală B sau C decizia de iniţiere şi continuare a terapiei impune avizul medicului infecţionist sau gastroenterolog;*

*1.3. antecedente de hipersensibilitate la abatacept, adalimumab (original şi biosimilar), baricitinib, certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), rituximab (original şi biosimilar), tocilizumab, tofacitinib, upadacitinib, la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;*

*1.4. sarcina/alăptarea: la pacienţii de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepţiei împreună cu medicul curant şi medicul de obstetrică-ginecologie; pentru pacienţii care doresc să procreeze, medicul curant va ţine cont de informaţiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;*

*1.5. pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă;*

*1.6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;*

*1.7. afecţiuni maligne prezente sau afecţiuni maligne în antecedente, fără avizul oncologic;*

*1.8. orice contraindicaţii recunoscute ale terapiilor biologice şi sintetice ţintite (tsDMARDs), conform rezumatului caracteristicilor fiecărui produs;*

*1.9. lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament;*

*1.10. pierderea calităţii de asigurat;*

*1.11. în cazul non-aderenţei majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia şi oportunitatea continuării terapiei biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs), având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.*

*2. Criterii particulare:*

*2.1. pentru infliximab original sau biosimilar: readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;*

*2.2. pentru agenţii anti-TNFα (cu excepţia etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului) şi rituximab (original şi biosimilar): pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);*

*2.3. pentru agenţii anti-TNFα (cu excepţia etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului): pacienţi cu lupus sau sindroame lupus-like;*

*2.4. pentru baricitinib: pacienţi cu număr absolut de limfocite < 0,5 x 109 celule/L, număr absolut de neutrofile < 1 x 109 celule/L, valoare a hemoglobinei < 8 g/dL, pacienţi cu clearance al creatininei < 30 ml/minut şi pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.*

*2.5. pentru tofacitinib: pacienţi cu număr absolut de limfocite < 750 celule/mm3, număr absolut de neutrofile < 1000 celule/mm3, scăderea hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dL sau hemoglobină < 8 g/dL (confirmată prin testare repetată), insuficienţă hepatică severă (clasa Child-Pugh C).*

*2.6. pentru upadacitinib: tratamentul nu trebuie iniţiat sau trebuie oprit temporar în cazul pacienţilor cu valori ale numărului absolut de neutrofile < 1 x 109 celule/L, numărului absolut de limfocite < 0,5 x 109 celule/L sau valori ale hemoglobinei < 8 g/dL, insuficienţă hepatică severă (clasă Child-Pugh C).*

*3. Precauţii şi atenţionări pentru pacienţii trataţi cu inhibitori de JAK (JAKi):*

*A fost observată o incidenţă crescută de afecţiuni maligne, evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE), infecţii grave, trombembolism venos (TEV) şi mortalitate, la pacienţii cu poliartrită reumatoidă (PR) cu anumiţi factori de risc, care au fost trataţi cu JAKi, comparativ cu pacienţii trataţi cu inhibitori de TNF-α. Aceste riscuri sunt considerate efecte de clasă şi sunt relevante în cadrul tuturor indicaţiilor aprobate ale JAKi, în afecţiunile inflamatoare şi dermatologice. JAKi trebuie administraţi numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate, la pacienţii:*

*- cu vârstă de 65 de ani şi peste;*

*- fumători actuali sau care au fumat o perioadă îndelungată în trecut;*

*- cu alţi factori de risc cardiovascular sau cu factori de risc pentru apariţia afecţiunilor maligne. JAKi trebuie administraţi cu precauţie la pacienţii cu factori de risc pentru TEV, alţii decât cei enumeraţi mai sus. Recomandările privind dozele sunt revizuite pentru anumite grupe de pacienţi cu factori de risc. Se recomandă examinarea periodică a pielii pentru toţi pacienţii. Medicii prescriptori trebuie să discute cu pacienţii despre riscurile asociate cu administrarea JAKi.*

***III. Prescriptori***

*Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, cu modificările şi completările ulterioare, va completa o foaie de observaţie/fişă medicală care va conţine evaluările clinice şi de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicaţia informatică Registrul Român de Boli Reumatice. Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la iniţierea terapiei, cât şi pe parcursul evoluţiei bolii sub tratament:*

*- informaţii demografice şi generale despre pacient;*

*- diagnosticul cert de PR, confirmat conform criteriilor ACR/EULAR (2010);*

*- istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data iniţierii şi data opririi tratamentului, evoluţie sub tratament), prezenţa manifestărilor sistemice sau nonarticulare;*

*- antecedente semnificative şi comorbidităţi;*

*- starea clinică actuală (NAD, NAT, redoare matinală, VAS, deficite funcţionale)*

*- nivelul reactanţilor de fază acută (VSH, CRP cantitativ),*

*- rezultatele screening-ului pentru TB (inclusiv rezultat test Quantiferon), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;*

*- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B şi C, avizul medicului gastroenterolog sau infecţionist în cazul unui rezultat pozitiv;*

*- alte teste de laborator relevante,*

*- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic/echografic), opţional, acolo unde este aplicabil;*

*- justificarea recomandării tratamentului cu agenţi biologici sau sintetici ţintiţi (tsDMARDs) (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);*

*- preparatul biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) recomandat: denumirea comună internaţională şi denumirea comercială, precizând doza şi schema terapeutică;*

*- nivelul indicilor compoziţi: DAS28 şi după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/remisiune stringentă;*

*- apariţia şi evoluţia în caz de reacţii adverse post-terapeutice, complicaţii, comorbidităţi.*

*Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient este completată direct de pacient pe fişă, acesta semnând şi datând personal.*

*Pentru iniţierea terapiei biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs) se recomandă obţinerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii şi necesitatea instituirii tratamentului biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs).*

*Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii, justificând indicaţia de tratament biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs). Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât şi limitele şi riscurile potenţiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate şi scheme terapeutice), precum şi monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) recomandat.*

*Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declaraţie de consimţământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internaţională şi numele comercial al preparatului recomandat şi va fi semnată şi datată personal de către pacient. Consimţământul este obligatoriu la iniţierea tratamentului biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) precum şi pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internaţională sau preparat comercial, doza sau frecvenţa de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat.*

**#M9**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 19 cod (L044L): PSORIAZIS CRONIC SEVER (ÎN PLĂCI) - AGENŢI BIOLOGICI ŞI TERAPII CU MOLECULE MICI CU ACŢIUNE INTRACELULARĂ***

*Psoriazis vulgar - generalităţi*

*Psoriazisul vulgar este o afecţiune cutanată cronică, cu determinism genetic, a cărei frecvenţă în populaţia generală este de 0,91 - 8,5%. În România, conform unui studio de prevalenţă, aceasta se situează la 4,9%.*

*Psoriazis vulgar - clasificare*

*Clasificarea severităţii psoriazisului vulgar are în vedere indicatori clinici: suprafaţa tegumentului afectat de psoriazis, regiunea topografică afectată şi caracteristicile afectării cutanate sintetizate în scorul PASI (Psoriasis Area and Severity Index) dar şi în scorurile NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index), PSSI (Psoriasis Scalp Severity Index), ESIF (Erythema, Scaling, Induration, Fissuring Scale). Pentru calculul suprafeţei tegumentare afectate se consideră că suprafaţa unei palme a pacientului reprezintă 1% din suprafaţa sa corporală (S corp).*

*Pentru evaluarea pacienţilor se folosesc şi elemente referitoare la calitatea vieţii pacientului (scorul DLQI - anexa 1) şi se apreciază răspunsul terapeutic.*

*- PSO cu afectare uşoară: afectare sub 2% din S corp;*

*- PSO cu afectare medie: afectare 2 - 10% din S corp;*

*- PSO cu afectare severă: afectare peste 10% din S corp sau PASI > 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcţională şi/sau cu nivel înalt de suferinţă şi/sau dificil de tratat: regiunea feţei, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari, cuantificate prin scoruri de zonă.*

*Psoriazis - cuantificare rezultate terapeutice obţinute*

*Evaluarea psoriazisului vulgar este realizată prin calcularea scorului PASI.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| |cap |trunchi |m. superioare | m. inferioare|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Eritem | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Induraţie | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Descuamare | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| subtotal parţial | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| factorul A | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| factor corecţie | 0,1 x | 0,3 x | 0,2 x | 0,4 x |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Subtotal | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***PASI*** *| | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*leziuni fără marcate*

*E eritem 0 1 2 3 4*

*I induraţie 0 1 2 3 4*

*D descuamare 0 1 2 3 4*

*factorul A corespunzător ariei afectate*

***1*** *pentru 10%*

***2*** *pentru 10 - 30%*

***3*** *pentru 30 - 50%*

***4*** *pentru 50 - 70%*

***5*** *pentru 70 - 90%*

***6*** *pentru 90 - 100%*

*Diagnosticul pacienţilor cu psoriazis vulgar*

*- diagnosticul pacientului suferind de psoriazis vulgar se realizează pe baza examenului clinic cu obiectivare prin scorul PASI, NAPSI, PSSI, ESIF etc. (alte scoruri pot fi colectate în scop de cercetare: BSA, PGA etc.);*

*- calitatea vieţii pacientului suferind de psoriazis vulgar se evaluează pe baza scorului DLQI respectiv cDLQI;*

*- pentru diagnosticul de certitudine în cazurile selectabile tratamentului biologic este necesară confirmarea prin examen histopatologic;*

*- pentru iniţierea şi monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenţilor biologici sunt necesare investigaţii pentru eventuale reacţii adverse sau complicaţii conform Fişei de evaluare şi monitorizare a pacientului cu psoriazis vulgar cronic în plăci şi placarde sever aflat în tratament cu agent biologic (anexa 2, anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, ASAT, ALAT, GGT, electroliţi (sodiu, potasiu), examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA (cu excepţia Apremilast), radiografie pulmonară, AgHBs, Ac anti HVC. La iniţierea terapiei biologice pacientul va prezenta adeverinţă de la medicul de familie cu bolile cronice pentru care acesta este în evidenţă. În cazul afecţiunilor cronice care reprezintă contraindicaţii relative este obligatoriu consultul de specialitate.*

*Supravegherea terapeutică redată în prezentul protocol este obligatorie pentru toţi pacienţii cu psoriazis vulgar în tratament cu agent biologic. În funcţie de particularităţile medicale ale pacientului, medicul curant va solicita şi alte evaluări paraclinice şi interdisciplinare.*

*Tratamentul pacienţilor cu psoriazis*

*Nu există tratament curativ pentru psoriazis. Toate medicamentele folosite în prezent realizează tratament supresiv, inducând remisiunea leziunilor sau reducând manifestările clinice până la pragul de tolerabilitate al pacientului. Psoriazisul este o afecţiune cu evoluţie cronică, odată declanşată afecţiunea, bolnavul se va confrunta cu ea toată viaţa. Tratamentul pacientului este realizat pe o perioadă lungă de timp. Apariţia puseelor evolutive nu este previzibilă şi nu poate fi prevenită prin administrarea unei terapii topice.*

*Medicaţia utilizată în psoriazis trebuie să fie eficientă şi sigură în administrarea pe termen lung.*

*Terapia topică cu preparate combinate constituie o modalitate modernă de tratament a psoriazisului vulgar. Eficienţa acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii internaţionale (de exemplu terapia cu calcipotriol şi betametazonă, acid salicilic şi mometazonă, acid salicilic şi betametazonă), iar continuarea terapiei în ambulator cu medicamente similare asigură succesul terapeutic (de exemplu terapia cu calcipotriol, mometazonă, metilprednisolon, fluticazonă, hidrocortizon butirat). Acest tip de tratament topic este disponibil asiguraţilor potrivit legislaţiei în vigoare. Tratamentul topic al psoriazisului vulgar se adaptează regiunilor topografice afectate: pentru tegumentul cu păr (ex. scalp) se recomandă formele farmaceutice: gel (combinaţii calcipotriol şi dermatocorticoid) sau loţiuni/soluţii (calcipotriol, dermatocorticoizi).*

*Tratamentul psoriazisului vulgar cu raze ultraviolete este eficient. Accesul pacienţilor la o cură completă de PUVA - terapie necesită pe de o parte disponibilitatea medicaţiei (8-metoxi psoralen) iar pe de altă parte posibilitatea continuării din ambulator a terapiei iniţiate*

*Terapia clasică sistemică se realizează de exemplu cu metotrexat sau cu ciclosporină sau cu retinoizi (acitretin) în funcţie de particularităţile cazului. Pentru remisiunea leziunilor de psoriazis se pot efectua şi tratamente combinate.*

*Terapia sistemică actuală cu utilizarea de agenţi biologici (atât molecule originale cât şi biosimilarele acestora) sau terapiile cu molecule mici cu acţiune intracelulară induc remisiuni de lungă durată pacienţilor cu forme moderate sau severe de psoriazis.*

*Protocol terapeutic cu terapii inovative (agenţi biologici sau terapii cu molecule mici cu acţiune intracelulară) la pacienţii suferinzi de psoriazis vulgar (cronic) în plăci şi placarde - populaţie ţintă*

*Pacienţi cu psoriazis vulgar cronic în plăci şi placarde forme severe.*

***Terapiile biologice disponibile în România***

*•* ***Adalimumab*** *- original şi biosimilar - este un anticorp monoclonal uman recombinant exprimat pe celulele ovariene de hamster chinezesc.*

*Adulţi*

*Adalimumab - original şi biosimilar este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienţi adulţi care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic.*

*Doza de Adalimumab - original şi biosimilar recomandată la adulţi este de 80 mg administrată subcutanat ca doză iniţială, urmată de 40 mg administrate subcutanat la fiecare două săptămâni începând la o săptămână după doza iniţială.*

*Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie reevaluată atent în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.*

*După 16 săptămâni, pacienţii care nu au avut răspuns la tratament faţă de momentul iniţial, obiectivat prin scorurile specifice pot beneficia de o creştere a frecvenţei dozei la 40 mg săptămânal (****nota bene: pentru maxim 13 săptămâni, o singură dată****). Dacă se obţine ţinta terapeutică la doza cu o frecvenţă crescută, după cele maxim 13 săptămâni de administrare, doza se scade la 40 mg la două săptămâni (ritm de administrare uzual). Dacă nu se obţine ţinta terapeutică la doza cu frecvenţă crescută după cele maxim 13 săptămâni de administrare, se ia în considerare schimbarea agentului biologic.*

*În cazul pierderii eficacităţii terapeutice la doza uzuală de administrare (non responderi secundari), la pacienţii care nu au beneficiat anterior de tratament cu frecvenţă crescută, se poate lua în calcul o singură dată aceeaşi atitudine terapeutică descrisă mai sus.*

*Copii şi adolescenţi*

*Adalimumab - original şi biosimilar este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii şi adolescenţi cu vârsta începând de la 4 ani care nu au răspuns corespunzător sau care nu au fost eligibili pentru tratamentul topic şi fototerapii.*

*Doza de adalimumab - original şi biosimilar recomandată este de 0,8 mg per kg greutate corporală (până la maxim 40 mg per doză) administrată prin injecţie subcutanată săptămânal, pentru primele două doze şi ulterior o dată la două săptămâni.*

*Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie atent evaluată la pacienţii care nu răspund la tratament în această perioadă.*

*Volumul injecţiei este ales în funcţie de greutatea pacientului (Tabelul 1).*

*Tabelul 1: Doza de adalimumab - original şi biosimilar în funcţie de greutate pentru pacienţii copii şi adolescenţi cu psoriazis vulgar*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Greutate pacient*** *|* ***Doza*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 15 kg până la < 30 kg | Doza de inducţie de 20 mg, urmată de doza |*

*| | de 20 mg administrată la două săptămâni |*

*| | începând cu prima săptămână după doza |*

*| | iniţială |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| >/= 30 kg | Doza de inducţie de 40 mg, urmată de doza |*

*| | de 40 mg administrată la două săptămâni |*

*| | începând cu prima săptămână după doza |*

*| | iniţială |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*•* ***Certolizumab pegol*** *este un fragment Fab de anticorp monoclonal umanizat, recombinat, împotriva factorului de necroză tumorală alfa, produs în E. coli, care a fost pegilat (ataşat unei substanţe chimice numite polietilen glicol). Certolizumab pegol este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la pacienţii adulţi care sunt eligibili pentru terapia biologică.*

*Tratamentul se iniţiază cu o doză de încărcare de 400 mg (administrat subcutanat) în săptămânile 0, 2 şi 4, după care se continuă terapia cu o doză de 200 mg la fiecare două săptămâni. Poate fi luată în considerare o doză de 400 mg la fiecare două săptămâni pentru pacienţii care nu răspund corespunzător, pentru un interval de* ***maxim 13 săptămâni. Dacă se obţine ţinta terapeutică la doza crescută după cele maxim 13 săptămâni de administrare se revine la doza uzuală (de întreţinere). Dacă nu se obţine această ţintă terapeutică, se ia în considerare schimbarea agentului biologic****. Continuarea terapiei trebuie evaluată cu atenţie la pacienţii care nu prezintă semne ale beneficiului terapeutic în primele 16 săptămâni de tratament. Unii pacienţi cu răspuns slab iniţial pot înregistra ulterior îmbunătăţiri prin continuarea tratamentului după 16 săptămâni.*

*•* ***Etanercept*** *- original şi biosimilar - este o proteină de fuziune formată prin cuplarea receptorului uman p75 al factorului de necroză tumorală cu un fragment Fc, obţinută prin tehnologie de recombinare ADN.*

*Adulţi*

*Tratamentul pacienţilor adulţi cu psoriazis în plăci în forme moderate până la severe care au prezentat fie rezistenţă, fie contraindicaţii, fie intoleranţă la alte tratamente sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul sau psoralenul şi radiaţiile ultraviolete A (PUVA).*

*Doza recomandată este de 25 mg etanercept administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. În mod alternativ, poate fi utilizată o doză de 50 mg, administrată de două ori pe săptămână, timp de maximum 12 săptămâni, urmată, dacă este necesar, de o doză de 25 mg administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. Tratamentul cu etanercept trebuie continuat până la remisia bolii, timp de maximum 24 de săptămâni. Tratamentul continuu, timp de peste 24 de săptămâni, poate fi adecvat pentru unii pacienţi adulţi. Alegerea tratamentului intermitent sau continuu trebuie să aibă la bază decizia medicului şi necesităţile individuale ale pacientului. Tratamentul va fi întrerupt la pacienţii care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni de tratament. În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu etanercept, trebuie să fie respectate aceleaşi îndrumări privind durata tratamentului. Se va administra o doză de 25 mg, de două ori pe săptămână sau de 50 mg, o dată pe săptămână.*

*Copii şi adolescenţi*

*Tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii şi adolescenţi cu vârste peste 6 ani, care este inadecvat controlat prin alte tratamente sistemice sau fototerapie, sau în cazurile în care pacienţii sunt intoleranţi la aceste tratamente.*

*Doza recomandată este de 0,8 mg/kg (până la un maxim de 50 mg per doză), o dată pe săptămână.*

*Tratamentul trebuie întrerupt în cazul pacienţilor care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni. În cazul în care se indică continuarea tratamentului cu etanercept - original şi biosimilar, trebuie să fie respectate îndrumările de mai sus privind durata tratamentului. Doza trebuie să fie de 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg), o dată pe săptămână.*

*•* ***Infliximab*** *- original şi biosimilar - este un anticorp monoclonal chimeric uman-murin produs în celulele hibride murine prin tehnologia ADN-ului recombinat.*

*Infliximab - original şi biosimilar este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la pacienţi adulţi care nu au răspuns terapeutic, prezintă contraindicaţie sau nu tolerează alte terapii sistemice inclusiv pe cele cu ciclosporină, metotrexat sau psoralen ultraviolete A (PUVA).*

*Produsele cu administrare în perfuzie se prezintă sub formă de pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă (pulbere pentru concentrat). Doza recomandată este de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, urmată de perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg la interval de 2 şi 6 săptămâni după prima perfuzie şi apoi la fiecare 8 săptămâni.*

*Dacă pacientul nu prezintă răspuns terapeutic după 14 săptămâni (adică după administrarea a 4 doze sub formă de perfuzie intravenoasă), nu trebuie continuat tratamentul cu infliximab - original şi biosimilar.*

*Produsul cu administrare subcutanată este un medicament biosimilar care se prezintă sub forma unui stilou injector preumplut şi seringă preumplută având o concentraţie de 120 mg. Această formă terapeutică nu se foloseşte la iniţierea tratamentului ci doar ca terapie de întreţinere. Administrarea subcutanată se iniţiază după ce pacientul a primit două perfuzii cu Infliximab în doze de 5 mg/kg (la iniţiere şi la 2 săptămâni). Doza recomandată pentru administrarea subcutanată (după cele două perfuzii) este de 120 mg la interval de 2 săptămâni.*

*Dacă un pacient nu prezintă răspuns terapeutic după 14 săptămâni (adică 2 perfuzări intravenoase şi 5 injectări subcutanate), nu trebuie administrat în continuare tratament cu infliximab.*

*•* ***Ixekizumab*** *este un anticorp monoclonal recombinant umanizat produs în celulele OHC.*

*Adulţi*

*Ixekizumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulţi care sunt eligibili pentru terapie sistemică.*

*Doza recomandată este de 160 mg prin injectare subcutanată în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămânile 2, 4, 6, 8, 10 şi 12, apoi doza de întreţinere de 80 mg la intervale de 4 săptămâni.*

*Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienţii care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.*

*Copii şi adolescenţi*

*Ixekizumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii şi adolescenţi cu vârste de 6 ani cu greutate corporală de minim 25 kg şi la adolescenţi care sunt eligibili pentru terapie biologică (care nu obţin control adecvat sau prezintă intoleranţă la alte terapii sistemice sau fototerapie). Ixekizumab este destinat injectării subcutanate. Locurile de injectare pot fi alternate. Dacă este posibil, zonele de piele afectate de psoriazis trebuie evitate ca locuri de injectare. Soluţia nu trebuie agitată.*

*Pentru copii cu vârsta sub 6 ani sau cu o greutate sub 25 kg nu sunt disponibile date de siguranţă şi de eficacitate. Greutatea corporală a copiilor trebuie înregistrată şi măsurată periodic, înainte de administrare. În funcţie de greutatea corporală se stabileşte doza terapeutică.*

*a. 25 - 50 kg - Doza iniţială (S0) - 80 mg, ulterior din 4 în 4 săptămâni doza de 40 mg. Doza de 40 mg trebuie pregătită întotdeauna de către un cadru medical calificat. Se foloseşte seringa de 80 mg/1 ml soluţie. Se elimină întreg conţinutul seringii preumplute într-un flacon steril din sticlă transparentă fără a se agita sau a se roti flaconul. Cu o seringă gradată de unică folosinţă şi cu un ac steril se extrag 0,5 ml (40 mg) din flacon. Se schimbă acul utilizat cu unul de 27 g pentru a se efectua injecţia. Doza astfel pregătită se administrează la temperatura camerei, în interval de maxim 4 ore de la deschiderea flaconului steril, de preferat cât mai repede posibil. Substanţa rămasă şi neutilizată se aruncă.*

*b. > 50 kg - Doza iniţială (S0) - 160 mg, ulterior din 4 în 4 săptămâni doza de 80 mg. Se administrează direct din seringa preumplută.*

*Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienţii care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.*

*•* ***Secukinumab*** *este un anticorp monoclonal complet uman recombinant obţinut în celule ovariene de hamster chinezesc.*

*Adulţi*

*Secukinumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever, la adulţi care sunt candidaţi pentru terapie sistemică. Doza recomandată este de secukinumab 300 mg prin injectare subcutanată în săptămânile 0, 1, 2, 3, 4, urmată de administrarea unei doze lunare de întreţinere. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienţii care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament* ***cu o greutate corporală sub 90 kg. Pentru pacienţii cu greutate corporală >/= 90 kg care nu au prezentat un răspuns satisfăcător sau care pe parcursul terapiei încep să piardă răspunsul terapeutic se poate utiliza doza de 300 mg la 2 săptămâni pentru o perioadă de maxim 3 luni şi numai o singură dată.***

*Copii şi adolescenţi (copii şi adolescenţi, începând cu vârsta de 6 ani)*

*Cosentyx este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci, moderat până la sever, la copii şi adolescenţi, începând cu vârsta de 6 ani, care sunt candidaţi pentru terapie sistemică. Cosentyx se va utiliza sub îndrumarea şi supravegherea unui medic cu experienţă în diagnosticarea şi tratarea afecţiunilor pentru care este indicat Cosentyx. Se recomandă evitarea ca locuri de injectare a pielii lezionale. Doza recomandată este în funcţie de greutatea corporală (Tabelul 1) şi se administrează prin injecţie subcutanată, în doza iniţială în săptămânile 0, 1, 2, 3 şi 4, urmată de o doză lunară de întreţinere. Fiecare doză de 75 mg este administrată sub forma unei injecţii subcutanate a 75 mg. Fiecare doză de 150 mg este administrată sub forma unei injecţii subcutanate a 150 mg. Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma unei injecţii subcutanate a 300 mg sau a două injecţii subcutanate a câte 150 mg.*

*Tabelul 1 Doza recomandată în psoriazisul în plăci la copii şi adolescenţi*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Greutatea corporală la | Doza recomandată |*

*| momentul administrării dozei | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| < 25 kg | 75 mg |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 25 to < 50 kg | 75 mg |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| >/= 50 kg | 150 mg (\* poate fi |*

*| | crescută până la 300 mg)|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\* Unii pacienţi pot avea beneficii suplimentare utilizând doza mai mare.*

*•* ***Ustekinumab*** *- este un anticorp monoclonal IgG1k uman complet anti-interleukină (IL) 12/23 p40 produs de o linie celulară din mielom de origine murină, obţinut prin utilizarea tehnologiei recombinării ADN-ului.*

*Adulţi*

*Ustekinumab este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care au prezentat fie rezistenţă, fie contraindicaţii, fie intoleranţă la alte terapii sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul (MTX) sau PUVA (psoralen şi ultraviolete A).*

*Posologia recomandată pentru ustekinumab este o doză iniţială de 45 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 45 mg 4 săptămâni mai târziu, şi apoi la fiecare 12 săptămâni.*

*La pacienţii care nu au răspuns după 28 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.*

*Pacienţi cu greutate > 100 kg*

*Pentru pacienţii cu greutatea > 100 kg doza iniţială este de 90 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 90 mg 4 săptămâni mai târziu, şi apoi la fiecare 12 săptămâni. De asemenea, la aceşti pacienţi, o doză de 45 mg a fost eficace. Cu toate acestea, doza de 90 mg a demonstrat o eficacitate mai mare.*

*Copii şi adolescenţi*

*Tratamentul pacienţilor copii şi adolescenţi cu vârsta de 6 ani şi peste, cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care nu obţin un control adecvat sau prezintă intoleranţă la alte terapii sistemice sau fototerapii*

*Doza recomandată de ustekinumab se administrează în funcţie de greutatea corporală. Ustekinumab trebuie administrat în Săptămânile 0 şi 4 şi ulterior o dată la 12 săptămâni.*

*Doza de ustekinumab în funcţie de greutate pentru pacienţii copii şi adolescenţi:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Greutatea corporală la | Doza recomandată |*

*| momentul administrării dozei | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| < 60 kg | 0,75 mg/kg |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| >/= 60 - </= 100 kg | 45 mg |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| > 100 kg | 90 mg |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Pentru a calcula volumul injecţiei (ml) la pacienţii < 60 kg, utilizaţi formula următoare: greutatea corporală (kg) x 0,0083 (ml/kg). Volumul calculat trebuie rotunjit până la cea mai apropiată valoare de 0,01 ml şi trebuie administrat folosind o seringă gradată de 1 ml. Este disponibil un flacon de 45 mg pentru pacienţii copii şi adolescenţi care au nevoie de o doză inferioară celei de 45 mg.*

*•* ***Guselkumab*** *este un anticorp monoclonal uman complet de tip IGG1 care are ca ţintă IL23 (interleukina23 p19) exprimat pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinat.*

*Guselkumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului vulgar forma moderat-severă la pacienţii adulţi care sunt eligibili pentru terapie sistemică.*

*Doza terapeutică recomandată este de 100 mg administrată subcutanat în săptămânile 0, 4, urmată de o doză de întreţinere la fiecare 8 săptămâni. Se poate lua în considerare oprirea tratamentului pentru pacienţii care nu au prezentat niciun răspuns după 16 săptămâni de tratament.*

*•* ***Risankizumab*** *este un anticorp monoclonal umanizat de tip IGG1, care are ca ţintă IL23 (interleukina23 p19), produs în celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinat.*

*Risankizumab este indicat în tratamentul psoriazisului vulgar forma moderat-severă la pacienţii adulţi care sunt eligibili pentru terapie sistemică.*

*Doza terapeutică recomandată este de 150 mg administrată subcutanat în săptămânile 0, 4 şi apoi la intervale de 12 săptămâni.*

***Pentru pacienţii care nu prezintă niciun răspuns după 16 săptămâni trebuie luată în considerare oprirea*** *tratamentului. La unii pacienţi cu răspuns slab, răspunsul se poate îmbunătăţi prin continuarea tratamentului pe o perioadă mai lungă de 16 săptămâni*

*•* ***Tildrakizumab*** *este un anticorp monoclonal IgG1/k umanizat produs în celule de hamster chinezesc (OHC) prin tehnologia ADN-ului recombinat. Tildrakizumab se leagă în mod specific de subunitatea proteinei p19 a citokinei interleukină-23 (IL-23) şi inhibă interacţiunea acesteia cu receptorul IL-23 (o citokină care apare în mod natural în corp şi care este implicată în răspunsurile inflamatorii şi imunitare). Prin această acţiune Tildrakizumab inhibă eliberarea de citokine şi chemokine proinflamatorii.*

*Tildrakizumab este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienţi adulţi care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic. Doza recomandată de Tildrakizumab este de 100 mg administrată prin injecţie subcutanată în săptămânile 0 şi 4 şi ulterior la interval de 12 săptămâni.* ***Pentru pacienţii cu greutate corporală >/= 90 kg la care după trei luni nu s-a obţinut un răspuns satisfăcător sau care pe parcursul terapiei încep să piardă răspunsul se poate utiliza doza de 200 mg pentru o perioadă de maxim 6 luni şi numai o singură dată.***

*La întreruperea tratamentului, trebuie adoptată o atitudine atentă la pacienţii care nu au demonstrat niciun răspuns după 28 de săptămâni de tratament.*

*Tildrakizumab se administrează prin injecţie subcutanată. Locurile de injectare trebuie alternate.*

*Tildrakizumab nu trebuie injectat în zone unde pielea este afectată de psoriazis în plăci sau este sensibilă, învineţită, eritematoasă sau infiltrată.*

***Terapii cu molecule mici cu acţiune intracelulară disponibile în România***

*•* ***Apremilast (face obiectul unui contract cost-volum)*** *este un inhibitor cu molecule mici al fosfodiesterazei de tip 4 (PDE4) cu administrare orală. Apremilast acţionează la nivel intracelular şi modulează o reţea de mediatori proinflamatori. Inhibarea PDE4 creşte valorile intracelulare ale cAMP, ceea ce la rândul său reglează descrescător răspunsul inflamator modulând exprimarea TNF-α, IL-23, IL-17 şi a altor citokine inflamatorii.*

*Doza recomandată de apremilast la pacienţii adulţi este de 30 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi (dimineaţa şi seara), la interval de aproximativ 12 ore, fără restricţii alimentare. Este necesar un program iniţial de creştere treptată a dozelor. Dacă pacienţii omit o doză, următoarea doză trebuie administrată cât mai curând posibil. Dacă se apropie ora pentru următoarea doză, doza omisă nu trebuie administrată, iar doza următoare trebuie administrată la ora obişnuită.*

***Criterii de includere în tratamentul cu agenţi biologici sau terapii cu molecule mici cu acţiune intracelulară pentru pacienţii adulţi (peste 18 ani)***

*Criterii de eligibilitate ale pacienţilor adulţi pentru tratamentul cu agenţi biologici:*

*- pacientul suferă de psoriazis vulgar sever (afectare peste 10% din S corp sau PASI >/= 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcţională şi/sau cu nivel înalt de suferinţă şi/sau dificil de tratat: regiunea feţei, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari - cuantificate prin scorurile specifice de zonă - NAPSI >/= 32, PSSI >/= 24, ESIF >/= 16) de peste 6 luni. Când pacientul prezintă leziuni atât în zonele speciale cât şi în alte zone ale corpului şi se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI şi PSSI) se ia în consideraţie scorul cel mai sever*

***şi***

*- DLQI >/= 10*

***şi***

*- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică*

***şi***

*- eşecul, intoleranţa sau contraindicaţia terapiei clasice sistemice după cum urmează îndeplinirea a cel puţin unul din următoarele criterii:*

*• a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de îmbunătăţire a scorului PASI cu mai puţin de 50% din scorul la iniţierea tratamentului respectiv îmbunătăţire cu mai puţin de 50% a manifestărilor clinice de la nivelul regiunilor topografice speciale (NAPSI, PSSI, ESIF) de la iniţierea tratamentului*

***şi***

*- îmbunătăţire a scorului DLQI cu mai puţin de 5 puncte faţă de scorul de la iniţierea tratamentului, după cel puţin 6 luni de tratament (efectuat în ultimele 12 luni) la doze terapeutice şi cu o durată de minim 3 luni pentru fiecare tip de tratament (de exemplu):*

*- metotrexat 15 mg - 30 mg/săptămână*

*- acitretin 25 - 50 mg zilnic*

*- ciclosporină 2 - 5 mg/kgc zilnic*

*- fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA terapie (minim 4 şedinţe/săptămână)*

***sau***

*• a devenit intolerant sau are contraindicaţii sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice*

***sau***

*• pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depăşirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite*

***sau***

*• are o boală cu recădere rapidă ce nu poate fi controlată decât prin spitalizări repetate.*

***Criterii de includere în tratamentul cu agenţi biologici pentru pacienţii copii*** *(****cu vârstă între 4 şi 18 ani****)*

*Criterii de eligibilitate ale pacienţilor copii (4 - 18 ani) pentru tratamentul cu agenţi biologici:*

*- pacientul suferă de psoriazis vulgar sever (afectare peste 10% din S corp sau PASI >/= 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcţională şi/sau cu nivel înalt de suferinţă şi/sau dificil de tratat: regiunea feţei, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari - cuantificate prin scorurile specifice de zonă - NAPSI >/= 32, PSSI >/= 24, ESIF >/= 16) de peste 6 luni. Când pacientul prezintă leziuni atât în zonele speciale cât şi în alte zone ale corpului şi se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI şi PSSI) se ia în consideraţie scorul cel mai sever.*

***şi***

*- pacientul are vârstă între 4 - 18 ani*

***şi***

*- scor cDLQI >/= 10*

***şi***

*- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică*

***şi***

*- eşecul, intoleranţa sau contraindicaţia terapiei clasice sistemice după cum urmează (îndeplinirea a cel puţin unul din următoarele criterii):*

*• a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de îmbunătăţire a scorului PASI cu mai puţin de 50% din scorul la iniţierea tratamentului respectiv îmbunătăţire cu mai puţin de 50% a manifestărilor clinice de la nivelul regiunilor topografice speciale de la iniţierea tratamentului* ***şi*** *îmbunătăţire a scorului cDLQI cu mai puţin de 5 puncte faţă de scorul de la iniţierea tratamentului, după cel puţin 6 luni de tratament (efectuat în ultimele 12 luni) la doze terapeutice şi cu o durată de minim 3 luni pentru fiecare tip de tratament (de exemplu):*

*- metotrexat 0,2 - 0,7 mg/kg corp/săptămână*

*- acitretin 0,5 - 1/kg corp zilnic*

*- ciclosporină 0,4 mg/kgc zilnic - conform RCP*

*- fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA la pacient peste vârsta de 12 ani*

***sau***

*• a devenit intolerant sau are contraindicaţii sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice*

***sau***

*• pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depăşirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite*

***sau***

*• are o boală cu recădere rapidă ce nu poate fi controlată decât prin spitalizări repetate.*

***Criterii de alegere a terapiei biologice/terapie cu molecule mici cu acţiune intracelulară***

*Alegerea agentului biologic/moleculă mică cu acţiune intracelulară se va face cu respectarea legislaţiei în vigoare în funcţie de caracteristicile clinice ale bolii, de vârsta pacientului, de comorbidităţile pre-existente, de experienţa medicului curant şi de facilităţile locale. Nu se va folosi un produs biosimilar după produsul original care nu a fost eficient sau care a produs o reacţie adversă (inversul afirmaţiei fiind şi el corect).*

***Consimţământul pacientului***

*Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile şi beneficiile terapiei. Informaţii scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziţie timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declaraţia de consimţământ la iniţierea terapiei biologice sau la schimbarea unui biologic cu altul sau cu terapie cu moleculă mică cu mecanism intracelular sau la iniţierea terapiei cu molecule mici cu acţiune intracelulară (a se vedea anexa 2). În cazul unui pacient cu vârsta între 4 - 17 ani, declaraţia de consimţământ va fi semnată, conform legislaţiei în vigoare, de către părinţi sau tutori legali (a se vedea anexa 3).*

***Registrul de pacienţi***

*Este obligatorie introducerea pacienţilor în registrul de psoriazis în perioada terapiei convenţionale sistemice la iniţierea terapiei biologice sau cu molecule mici cu acţiune intracelulară, la evaluările de trei luni, de şase luni şi pentru fiecare evaluare precum şi la modificarea terapiei.*

***Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul cu agenţi biologici/terapie cu molecule mici cu acţiune intracelulară***

*Toţi pacienţii trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic şi investigaţiile cerute înainte de iniţierea terapiei biologice.*

*Se vor exclude (contraindicaţii absolute):*

*1. pacienţi cu infecţii severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste;*

*2. pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV) (cu excepţia acelor terapii pentru care această contraindicaţie nu se regăseşte în rezumatul caracteristicilor produsului);*

*3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, ixekizumab, secukinumab, ustekinumab, guselkumab, risankizumab la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;*

*4. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii; (excepţie pentru situaţii de urgenţă unde se solicită avizul explicit al medicului infecţionist)*

*5. hepatită cronică activă cu virusul hepatitei B (excepţie: pentru pacienţii aflaţi în tratament pentru hepatită cronică activă se solicită avizul medicului curant infecţionist/gastroenterolog);*

*6. orice contraindicaţii absolute recunoscute agenţilor biologici.*

*Contraindicaţii relative:*

*1. PUVA - terapie peste 200 şedinţe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporină*

*2. infecţie HIV sau SIDA*

*3. sarcina şi alăptarea (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);*

*4. readministrarea după un interval liber de peste 20 săptămâni în cazul infliximab necesită precauţii conform rezumatului caracteristicilor produsului;*

*5. afecţiuni maligne sau premaligne (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);*

*6. boli cu demielinizare (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);*

*7. se recomandă iniţierea terapiei cu agenţi biologici după consult de specialitate gastroenterologie şi/sau de boli infecţioase la pacienţii care asociază afecţiuni hepato-biliare (inclusiv infecţie cu virusul hepatitei B sau C) sau boli inflamatorii intestinale (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs).*

*8. administrarea concomitentă a vaccinurilor ARN mesager*

*9. orice contraindicaţii relative recunoscute agenţilor biologici.*

***EVALUAREA TRATAMENTULUI***

*Evaluarea tratamentului este realizată pentru siguranţa pacientului şi pentru demonstrarea eficacităţii terapeutice.*

*Se realizează la intervale fixe în cadrul unor controale medicale cu evaluarea statusului clinic şi biologic al pacientului. Sunt esenţiale pentru detectarea cât mai rapidă a apariţiei unor evenimente medicale care necesită intervenţia medicului.*

*Eficacitatea clinică se defineşte prin obţinerea unui răspuns la tratament faţă de momentul iniţial, obiectivat prin scorurile specifice.*

*Ţinta terapeutică se defineşte prin:*

*- scăderea cu 50% a scorului PASI faţă de momentul iniţial (inclusiv 50% din scorurile specifice pentru regiunile topografice speciale afectate - NAPSI, PSSI, ESIF) cu un obiectiv pe termen lung de a ajunge la o remisiune a leziunilor în medie de 90%. Când pacientul prezintă leziuni atât în zonele speciale cât şi în alte zone ale corpului şi se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI şi PSSI) se ia în consideraţie scorul cel mai sever.*

*şi*

*- scăderea cu minim 5 puncte a scorului DLQI faţă de momentul iniţial cu un obiectiv pe termen lung de a ajunge la o valoare absolută de cel mult 2.*

*Întreruperea tratamentului cu un agent biologic/moleculă mică cu acţiune intracelulară se face atunci când la evaluarea atingerii ţintei terapeutice nu s-a obţinut ţinta terapeutică. Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată în cazul apariţiei unei reacţii adverse severe. În situaţiile în care se impune întreruperea temporară a terapiei biologice (deşi pacientul se încadra în ţinta terapeutică - de ex. sarcină, intervenţie chirurgicală etc.), tratamentul poate fi reluat cu acelaşi medicament (cu excepţia Infliximab, conform rezumatul caracteristicilor produsului), după avizul medicului care a solicitat întreruperea temporară a terapiei biologice.*

*Dacă se întrerupe voluntar tratamentul biologic pentru o perioada de minim 12 luni, este necesară reluarea terapiei convenţională sistemică şi doar în cazul unui pacient nonresponder (conform definiţiei anterioare) sau care prezintă reacţii adverse importante şi este eligibil conform protocolului se poate iniţia o terapie biologică. Dacă întreruperea tratamentului biologic este de durată mai mică şi pacientul este responder conform definiţiei de mai sus, se poate continua terapia biologică.*

*Calendarul evaluărilor:*

*1. evaluare pre-tratament*

*2. evaluarea siguranţei terapeutice şi a eficacităţii clinice la 3 luni pentru toate preparatele biologice/moleculă mică cu acţiune intracelulară*

*3. prima evaluare pentru atingerea ţintei terapeutice se face la 6 luni de tratament continuu de la iniţierea terapiei biologice/moleculă mică cu acţiune intracelulară.*

*4. Monitorizarea menţinerii ţintei terapeutice şi a siguranţei terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a ţintei terapeutice (vezi 3).*

***1. Evaluarea pre-tratament***

*Pacientul trebuie evaluat înainte de iniţierea tratamentului cu agent biologic/moleculă mică cu acţiune intracelulară (evaluare pre-tratament) prin următoarele investigaţii:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Severitatea bolii | PASI (sau scoruri de zonă NAPSI, PSSI,|*

*| | ESIF) şi DLQI |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Stare generală | |*

*| (simptomatologie şi | |*

*| examen clinic) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Infecţie TBC\*) | - testul cutanat tuberculinic sau |*

*| | - IGRA |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Teste serologice | - HLG, VSH |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | - creatinină, uree, electroliţi (Na+, |*

*| | K+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | - hepatita B (AgHBs) |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | - hepatita C (Ac anti HVC) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Urina | analiza urinii |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Radiologie | Radiografie cardio-pulmonară |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Alte date de laborator| - după caz |*

*| semnificative | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*) nu este necesară pentru iniţierea tratamentului cu moleculă mică cu acţiune intracelulară*

***2. Evaluarea siguranţei terapeutice şi a eficacităţii clinice - la 3 luni***

*Pacientul trebuie evaluat pentru siguranţa terapeutică şi eficacitatea clinică la 3 luni de la iniţierea terapiei cu agent biologic/moleculă mică cu acţiune intracelulară prin următoarele investigaţii:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Severitatea bolii | PASI (sau scoruri de zonă) şi DLQI |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Stare generală | |*

*| (simptomatologie şi | |*

*| examen clinic) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Teste serologice | - HLG, VSH |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | - creatinină, uree, electroliţi (Na+, |*

*| | K+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Urina | analiza urinii |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Alte date de laborator| - după caz |*

*| semnificative | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***3. Prima evaluare pentru atingerea ţintei terapeutice - la 6 luni de tratament continuu de la iniţierea terapiei biologice/moleculă mică cu acţiune intracelulară***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Severitatea bolii | PASI (atingerea PASI 50) sau scoruri |*

*| | de zonă reduse la jumătate (NAPSI, |*

*| | PSSI, ESIF) şi DLQI (scăderea scorului|*

*| | cu 5 puncte) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Teste serologice | HLG, VSH |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | creatinină, uree, electroliţi (Na+, |*

*| | K+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Urina | Analiza urinii |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Alte date de laborator| după caz |*

*| semnificative | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***4. Monitorizarea menţinerii ţintei terapeutice şi a siguranţei terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a ţintei terapeutice***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Monitorizare |*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Severitatea bolii| - PASI (menţinerea PASI | la fiecare 6 luni |*

*| | 50) sau scoruri de zonă | |*

*| | reduse la jumătate, faţă | |*

*| | de valoarea iniţială | |*

*| | (NAPSI, PSSI, ESIF) | |*

*| | - DLQI (menţinerea | |*

*| | reducerii scorului cu 5 | |*

*| | puncte faţă de valoarea | |*

*| | iniţială). | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Stare generală | Manifestări clinice | la fiecare 6 luni |*

*| (simptomatologie | (simptome şi/sau semne) | |*

*| şi examen clinic)| sugestive pentru: | |*

*| | infecţii, boli cu | |*

*| | demielinizare, | |*

*| | insuficienţă cardiacă, | |*

*| | malignităţi etc. | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Infecţie TBC | - testul cutanat |* ***După primele 12 luni*** *|*

*| | tuberculinic |* ***pentru pacienţii care****|*

*| | sau |* ***nu au avut*** *|*

*| | - IGRA\*) |* ***chimioprofilaxie în*** *|*

*| | |* ***acest interval este*** *|*

*| | |* ***obligatorie testarea*** *|*

*| | |* ***cutanată sau IGRA.*** *|*

*| | |* ***Începând cu al doilea****|*

*| | |* ***an şi pentru aceştia*** *|*

*| | |* ***se solicită doar*** *|*

*| | |* ***avizul medicului*** *|*

*| | |* ***pneumolog*** *|*

*| | |* ***Pentru ceilalţi*** *|*

*| | |* ***pacienţi doar*** *|*

*| | |* ***evaluarea anuală a*** *|*

*| | |* ***medicului*** *|*

*| | |* ***pneumo-ftiziolog*** *|*

*| | |* ***Dacă se consideră*** *|*

*| | |* ***necesar de către*** *|*

*| | |* ***medicul*** *|*

*| | |* ***pneumo-ftiziolog sau*** *|*

*| | |* ***dermatolog se*** *|*

*| | |* ***efectuează din nou*** *|*

*| | |* ***analizele (test*** *|*

*| | |* ***cutanat sau IGRA).*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Teste serologice | HLG, VSH | la fiecare 6 luni |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | creatinină, uree, | la fiecare 6 luni |*

*| | electroliţi (Na+, K+), TGO| |*

*| | (ASAT), TGP (ALAT), GGT | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | hepatita B (AgHBs) |* ***anual*** *|*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | hepatita C (Ac anti HVC) |* ***anual*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Urina | analiza urinii | la fiecare 6 luni |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Radiologie | radiografie |* ***anual*** *|*

*| | cardio-pulmonară | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Alte date de | după caz | după caz |*

*| laborator | | |*

*| semnificative | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*) nu este necesară pentru tratamentul cu moleculă mică cu acţiune intracelulară*

***Recomandări privind evaluarea infecţiei TBC***

*Tuberculoza este o complicaţie potenţial fatală a tratamentului cu agenţi biologici. Riscul de a dezvolta tuberculoză trebuie evaluat obligatoriu la toţi pacienţii înainte de a se iniţia tratamentul cu agenţi biologici. Evaluarea va cuprinde: anamneza, examenul clinic, radiografia pulmonară postero-anterioară şi un test imunodiagnostic: fie testul cutanat tuberculinic (TCT), fie IGRA (interferon-gamma release assay cum este de exemplu: Quantiferon TB GOLD). Orice suspiciune de tuberculoză activă (clinică sau radiologică), indiferent de localizare (i.e. pulmonară sau extrapulmonară: articulară, digestivă, ganglionară etc.), trebuie să fie confirmată sau infirmată prin metode de diagnostic specifice de către medicul cu specialitatea respectivă în funcţie de localizare.*

*Sunt consideraţi cu risc crescut de tuberculoză pacienţii care prezintă cel puţin una din următoarele caracteristici:*

*- test imunodiagnostic pozitiv: TCT >/= 5 mm (diametru transversal al induraţiei) sau QFTG >/= 0,35 UI/mL (în condiţiile unui test valid);*

*- leziuni pulmonare sechelare fibroase/calcare pe radiografia pulmonară cu un volum însumat estimat >/= 1 cm3, fără istoric de tratament de tuberculoză;*

*- contact recent cu un pacient cu tuberculoză pulmonară BAAR+.*

*Tratamentul cu agenţi biologici se recomandă a fi iniţiat după minim o lună de tratament al ITBL (infecţia tuberculoasă latentă); în situaţii speciale (urgenţă) el poate fi început şi mai devreme cu acordul medicului pneumolog. Întrucât această strategie preventivă nu elimină complet riscul de tuberculoză, se recomandă supravegherea atentă a pacienţilor sub tratament cu agenţi biologici pe toată durata lui prin:*

*- monitorizarea clinică şi educaţia pacientului pentru a raporta orice simptome nou apărute; în caz de suspiciune de tuberculoză indiferent de localizare, se va face rapid un demers diagnostic pentru confirmarea/infirmarea suspiciunii.*

*- repetarea testului imunodiagnostic (de preferinţă acelaşi cu cel iniţial) după 12 luni în cazul în care primul test a fost negativ şi pacientul nu a avut altă indicaţie de tratament al ITBL, apoi doar consult anual cu avizul medicului pneumolog.*

*- Pacientul care a urmat un tratament complet şi corect a unei ITBL după evaluarea iniţială cu un test imunodiagnostic pozitiv, nu necesită repetarea testului imunodiagnostic întrucât acesta poate rămâne pozitiv timp îndelungat în absenţa persistenţei ITBL, doar consult anual cu avizul medicului pneumolog.*

***Schimbarea agentului biologic/moleculă mică cu acţiune intracelulară***

*În cazul pacienţilor care la evaluare nu ating sau nu menţin ţinta terapeutică la tratamentul cu un agent biologic sau cu moleculă mică cu acţiune intracelulară sau care au dezvoltat o reacţie adversă care să impună oprirea respectivului agent biologic sau cu moleculă mică cu acţiune intracelulară, medicul curant va recomanda schimbarea terapiei cu alt agent biologic original sau biosimilar pe care pacientul nu l-a utilizat anterior sau cu o moleculă mică cu acţiune intracelulară. Este permisă schimbarea agentului biologic cu un alt agent biologic (alt DCI) din aceeaşi clasă terapeutică doar o singură dată succesiv. Nu se va folosi un produs biosimilar după produsul său original care nu a fost eficient sau care a produs o reacţie adversă. De asemenea, nu se va folosi agentul biologic original după biosimilarul său ce nu a fost eficient sau care a produs o reacţie adversă.*

*În cazul schimbării agentului biologic, se recomandă respectarea prevederilor din rezumatul caracteristicilor fiecărui produs. Se poate schimba terapia biologică cu cea cu moleculă mică cu acţiune intracelulară sau invers, cu respectarea condiţiilor de schimbare prezentate mai sus.*

***PRESCRIPTORI: tratamentul se iniţiază de medici din specialitatea dermatologie-venerologie şi se continuă de către medicul din specialitatea dermatologie-venerologie sau medicul de familie pe baza scrisorii medicale. Evaluările (PASI sau scoruri de zonă şi DLQI) se efectuează numai de către medicul din specialitatea dermato-venerologie. Este obligatoriu completarea dosarului după fiecare evaluare.***

**#M9**

ANEXA 1

***SCORUL DLQI pentru adulţi şi SCORUL CDLQI pentru copii***

***Scorul DLQI***

*Scorul DLQI - Dermatological Life Quality Index a fost elaborat de Prof. A. Finlay din Marea Britanie. Scorul DLQI poate fi utilizat pentru orice afecţiune cutanată.*

*Pacientul răspunde la cele 10 întrebări referindu-se la experienţa sa din ultima săptămână. Textul chestionarului este următorul:*

***Scorul DLQI pentru adulţi***

*Unitatea sanitară: Data:*

*Nume pacient: Diagnostic:*

*Semnătura pacient: Nume şi parafă medic:*

*Adresa: Scor:*

*Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viaţa ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifaţi câte o căsuţă pentru fiecare întrebare.*

*1. În ultima săptămână, cât de mult aţi simţit* ***senzaţii de mâncărime, înţepături, dureri sau rană*** *la nivelul pielii?*

*Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc*

*2. În ultima săptămână, cât aţi fost de* ***jenat sau conştient*** *de boală datorită pielii dvs.?*

*Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc*

*3. În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dvs. de piele cu mersul la* ***cumpărături*** *sau cu* ***îngrijirea casei şi a grădinii****?*

*Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant*

*4. În ultima săptămână, cât de mult a influenţat problema dvs. de piele* ***alegerea hainelor*** *cu care v-aţi îmbrăcat?*

*Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant*

*5. În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dvs. de piele* ***activităţile sociale*** *sau cele* ***de relaxare****?*

*Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant*

*6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dvs. să practicaţi un* ***sport****?*

*Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant*

*7. În ultima săptămână v-a împiedicat pielea dvs. la* ***serviciu*** *sau* ***studiu****?*

*Da/Nu-Nerelevant*

*Dacă "****nu****" în ultima săptămână cât de mult a fost pielea dvs. o problemă pentru serviciu sau studii?*

*Mult/Puţin/Deloc*

*8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăţi cu* ***partenerul sau oricare din prietenii apropiaţi*** *sau* ***rude****?*

*Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant*

*9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs.* ***dificultăţi sexuale****?*

*Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant*

*10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă* ***tratamentul pentru afecţiunea dvs.****, de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?*

*Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant*

*Vă rugăm să verificaţi dacă aţi răspuns la toate întrebările. Vă mulţumesc.*

*(c)AY Finlay. GK Khan, aprilie 1992.*

*Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:*

*- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului*

*- 1 pentru "puţin"*

*- 2 pentru "mult"*

*- 3 pentru "foarte mult" şi pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.*

*Se va obţine un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieţii pacientului este mai afectată de boală.*

*Interpretarea scorului:*

*0 - 1 = fără efect asupra calităţii vieţii pacientului*

*2 - 5 = efect scăzut asupra calităţii vieţii pacientului*

*6 - 10 = efect moderat asupra calităţii vieţii pacientului*

*11 - 20 = efect important asupra calităţii vieţii pacientului*

*21 - 30 = efect foarte important asupra calităţii vieţii pacientului.*

***Scorul DLQI pentru copii*** *(****cDLQI****)*

*Unitatea sanitară:*

*Data: Scor:*

*Nume: Vârsta:*

*Nume părinţi: Nume şi parafă medic*

*Adresa: Diagnostic:*

*Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viaţa ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifaţi câte o căsuţă pentru fiecare întrebare.*

*1. În ultima săptămână, cât de mult ai avut la nivelul pielii senzaţia de* ***mâncărime, rană, durere*** *sau ai simţit* ***nevoia de a te scărpina****?*

*Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc*

*2. În ultima săptămână, cât ai fost de* ***jenat sau conştient de boală, indispus sau trist*** *datorită pielii tale?*

*Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc*

*3. În ultima săptămână, cât de mult ţi-a influenţat pielea* ***relaţiile cu prietenii****?*

*Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc*

*4. În ultima săptămână, cât de mult te-ai schimbat sau ai purtat* ***haine sau încălţăminte diferită sau specială*** *din cauza pielii?*

*Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc*

*5. În ultima săptămână, cât de mult a influenţat pielea ta* ***ieşitul afară, jocurile sau activităţile preferate****?*

*Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc*

*6. În ultima săptămână, cât de mult ai evitat* ***înotul sau alte sporturi*** *din cauza problemei tale de piele?*

*Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc*

*7. Ultima săptămână a fost de* ***şcoală****? Dacă da: Cât de mult ţi-a influenţat pielea* ***lucrul la şcoală****?*

*Oprirea şcolii/Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc*

*Ultima săptămână a fost* ***vacanţă****? Dacă da: Cât de mult a influenţat problema ta de piele* ***plăcerea vacanţei****?*

*Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc*

*8. În ultima săptămână, cât de mult ai avut probleme cu alţii din cauza pielii tale pentru că* ***ţi-au pus porecle, te-au tachinat, te-au persecutat, ţi-au pus întrebări sau te-au evitat****?*

*Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc*

*9. În ultima săptămână, cât de mult ţi-a influenţat problema ta de piele* ***somnul****?*

*Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc*

*10. În ultima săptămână, cât de mult te-a deranjat* ***tratamentul*** *pentru piele?*

*Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc*

*Vă rugăm să verificaţi dacă aţi răspuns la toate întrebările. Vă mulţumesc.*

*(c)M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, mai 1993. Nu poate fi copiat fără permisiunea autorilor.*

*Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:*

*- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului*

*- 1 pentru "puţin"*

*- 2 pentru "mult"*

*- 3 pentru "foarte mult" şi pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.*

*Se va obţine un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieţii pacientului este mai afectată de boală.*

*Interpretarea scorului:*

*0 - 1 = fără efect asupra calităţii vieţii pacientului*

*2 - 5 = efect scăzut asupra calităţii vieţii pacientului*

*6 - 10 = efect moderat asupra calităţii vieţii pacientului*

*11 - 20 = efect important asupra calităţii vieţii pacientului*

*21 - 30 = efect foarte important asupra calităţii vieţii pacientului.*

**#M9**

ANEXA 2

***Fişa de evaluare şi monitorizare a pacientului adult cu psoriazis vulgar cronic sever în plăci aflat în tratament cu agent biologic/moleculă mică cu acţiune intracelulară***

*DATE GENERALE*

***Pacient:***

*Nume ..............................................................*

*Prenume ..........................................................*

*Data naşterii (zi/lună/an): \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_*

*CNP: |\_ |\_ |\_ |\_ |\_ |\_ |\_ |\_ |\_ |\_ |\_ |\_ |\_*

*Adresă corespondenţă/telefon: .....................................*

*\_ \_*

*Pacientul a semnat declaraţia de consimţământ DA |\_| NU |\_|*

*\_ \_*

*Anexaţi un exemplar DA |\_| NU |\_|*

*Nume medic de familie + adresă corespondenţă: .....................*

*...................................................................*

***Medic curant dermatolog:***

*Nume ............................. Prenume ......................*

*Unitatea sanitară .................................................*

*Adresa de corespondenţă ...........................................*

*Telefon: .............. Fax ............. E-mail ..................*

*Parafa: Semnătura:*

***I. CO-MORBIDITĂŢI:***

*Pacientul a prezentat următoarele afecţiuni (bifaţi varianta corespunzătoare la* ***fiecare rubrică****, iar dacă răspunsul este* ***DA****, furnizaţi detalii).*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| |* ***DA/****|* ***Data*** *|* ***Tratament****|*

*| |* ***NU*** *|* ***diagnostic****|* ***actual*** *|*

*| | |* ***(lună/an)*** *| |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Infecţii acute | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Infecţii recidivante/persistente | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| TBC - dacă nu face tratament actual, | | | |*

*| data ultimului tratament şi data | | | |*

*| ultimei evaluări ftiziologice | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| HTA | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Boala ischemică coronariană/IM | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| ICC | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Tromboflebită profundă | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| AVC | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Epilepsie | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Boli demielinizante | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Astm bronşic | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| BPOC | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Ulcer gastro-duodenal | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Boli hepatice | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Boli renale | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Diabet zaharat - tratament cu: | | | |*

*| \_ \_ \_ | | | |*

*| dietă |\_| oral |\_| insulină |\_| | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Ulcere trofice | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Afecţiuni sanguine - descrieţi | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Reacţii (boli) alergice | | | |*

*| \_ \_ | | | |*

*| locale |\_| - generale |\_| | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Reacţii postperfuzionale | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Afecţiuni cutanate | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Neoplasme - descrieţi localizarea | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Spitalizări | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Intervenţii chirurgicale | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Alte boli semnificative | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***II. DIAGNOSTIC ŞI ISTORIC PSORIAZIS (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)***

*Diagnostic cert de psoriazis: anul \_ \_ \_ \_ luna \_ \_*

*Data debutului: anul \_ \_ \_ \_ luna \_ \_*

*La iniţierea tratamentului se va anexa şi* ***buletinul de analiză histopatologic****, în original sau copie, cu parafa şi semnatura medicului anatomopatolog şi autentificată prin semnătura şi parafa medicului curant dermatolog.*

***III. TERAPII CLASICE SISTEMICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei***

*(în cazul modificării dozelor se trece data de începere şi de oprire pentru fiecare doză)*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Medicament*** *|* ***Doză*** *|* ***Data*** *|* ***Data*** *|* ***Observaţii (motivul*** *|*

*| | |* ***începerii****|* ***opririi****|* ***întreruperii, reacţii*** *|*

*| | | | |* ***adverse\*), ineficienţă etc.)****|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*) termenul de "reacţii adverse" se referă la* ***reacţii adverse majore****, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează în această categorie şi nu justifică întreruperea/modificarea terapiei.*

*În caz de intoleranţă MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexaţi documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizaţi detalii privitor la altă terapie actuală.*

***IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Medicament*** *|* ***Doza*** *|* ***Din data de:****|* ***Puteţi confirma că pacientul*** *|*

*| |* ***actuală****| |* ***foloseşte continuu această doză*** *|*

*| | | |* ***- DA/NU*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1. | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 2. | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU PSORIAZIS:***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Medicament****|* ***Doză****|* ***Data începerii****|* ***Observaţii (motivul introducerii)*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***VI. EVALUARE CLINICĂ:***

*Data: \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_*

*Greutate (kg): \_ \_ \_ Talie (cm): \_ \_ \_*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| | La iniţierea | Precedent| Actual|*

*| | terapiei | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Scor PASI*** *| | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Scor DLQI*** *(se vor anexa | | | |*

*| formularele semnate de pacient ŞI| | | |*

*| SEMNATE ŞI PARAFATE DE MEDICUL | | | |*

*| DERMATOLOG CURANT) | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Regiuni topografice speciale*** *| | | |*

*|* ***afectate (DA/NU) NAPSI*** *| | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***PSSI*** *| | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***ESIF*** *| | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|*

***VII. EVALUARE PARACLINICĂ:***

*se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile în original sau copie autentificată prin semnătura şi parafa medicului curant dermatolog.*

*Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Analiza*** *|* ***Data*** *|* ***Rezultat*** *|* ***Valori*** *|*

*| | | |* ***normale*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| VSH (la o oră) | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Hemogramă: | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Hb | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Hematocrit | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Număr hematii | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Număr leucocite | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Număr neutrofile | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Număr bazofile | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Număr eozinofile | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Număr monocite | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Număr limfocite | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Număr trombocite | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Altele modificate | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Creatinină | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Uree | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| TGO (ASAT) | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| TGP (ALAT) | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| GGT | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Sodiu | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Potasiu | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| AgHBs | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Ac anti HVC | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Sumar de urină | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Radiografie pulmonară | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Testul cutanat tuberculinic sau | | | |*

*| IGRA\*) | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Alte date de laborator semnificative| | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*) nu este necesară pentru iniţierea tratamentului cu moleculă mică cu acţiune intracelulară*

***VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC/MOLECULĂ MICĂ CU ACŢIUNE INTRACELULARĂ PROPUS:***

*\_*

***INIŢIERE*** *|\_|*

***Agent biologic/moleculă mică cu acţiune intracelulară (denumire comercială)***

***.............................. (DCI) .........................***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| | interval | data | doza | mod administrare |*

*| | | administrării| | |*

*|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 | Vizită iniţială | 0 | | |*

*|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 2 | Vizita de evaluare a | | | |*

*| | eficacităţii clinice la| | | |*

*| | 3 luni | | | |*

*|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC/MOLECULĂ MICĂ CU ACŢIUNE INTRACELULARĂ (CONTROL EFECTUAT DE LA PRIMA EVALUARE A EFICACITĂŢII CLINICE - LA INTERVAL DE 6 LUNI)***

***Agent biologic/moleculă mică cu acţiune intracelulară (denumire comercială) ................. (DCI) .........................***

*DOZĂ de continuare ..............................*

*Interval de administrare ...........................*

*Mod de administrare ...............................*

*\_*

***SCHIMBAREA AGENTULUI BIOLOGIC*** *|\_|*

***Agent biologic/moleculă mică cu acţiune intracelulară ineficient/care a produs o reacţie adversă (denumire comercială) .................. (DCI) .........................***

***Agent biologic nou introdus/moleculă mică cu acţiune intracelulară (denumire comercială) .................. (DCI) .........................***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| | |interval|data |doza|mod |*

*| | | |administrării| |administrare|*

*|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 | Vizită iniţială | 0 | | | |*

*|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 2 | Vizita de evaluare a| | | | |*

*| | eficacităţii clinice| | | | |*

*| | la 3 luni | | | | |*

*|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice/moleculă mică cu acţiune intracelulară vă rugăm să precizaţi motivul (ineficienţă, reacţii adverse):*

*...................................................................*

*...................................................................*

***IX. REACŢII ADVERSE*** *(RA) legate de terapia PSORIAZIS (descrieţi toate RA apărute de la completarea ultimei fişe de evaluare; prin RA se înţelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relaţia de cauzalitate faţă de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puţin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariţiei/rezolvării, tratamentul aplicat):*

*...................................................................*

*...................................................................*

***X. COMPLIANŢA LA TRATAMENT:***

*\_ \_*

*Bună |\_| Necorespunzătoare |\_|*

***XI. CONCLUZII, OBSERVAŢII, RECOMANDĂRI:***

*...................................................................*

*...................................................................*

***NOTĂ:***

*Fişa se completează citeţ, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare şi precizând detalii acolo unde sunt solicitate.* ***Datele se introduc obligatoriu în Registrul Naţional de Psoriazis. Este obligatorie introducerea în Registrul Naţional de Psoriazis şi a pacienţilor care au terapie convenţională sistemică din momentul iniţierii acesteia sau din momentul preluării pacientului de către medicul dermatolog curant (cu menţionarea la rubrica de observaţii din Registru a documentelor justificative - nr. de înregistrare consultaţie, reţetă etc.) pentru a avea dovada eligibilităţii acestuia.***

*Completarea fişei se face la iniţierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare a atingerii ţintei terapeutice, la şase luni de la iniţierea terapiei biologice/moleculă mică cu acţiune intracelulară şi apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de necesitate).*

*După întreruperea definitivă a terapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni, pentru toţi pacienţii care au fost supuşi tratamentului cu agenţi biologici timp de 2 ani. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fişe ambulator, rezultate analize medicale etc.) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.*

***Declaraţie de consimţământ pacient adult***

***DECLARAŢIE DE CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT***

*Subsemnatul/Subsemnata ............................................................ menţionez că mi-a fost explicat pe înţelesul meu diagnosticul, planul de tratament şi mi s-au comunicat informaţii cu privire la gravitatea bolilor, precum şi posibilele reacţii adverse sau implicaţii pe termen lung asupra stării de sănătate ale terapiilor administrate, inclusiv într-o eventuală sarcină şi* ***îmi asum şi însuşesc tratamentele propuse şi voi respecta indicaţiile date****.*

*Am luat la cunoştinţă că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidenţialitatea deplină asupra datelor mele personale şi medicale inclusiv a celor trecute în registrul de boală, eventuala prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim. Colectarea datelor solicitate va contribui atât la îmbunătăţirea îngrijirii mele medicale, cât şi la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienţilor.*

*\_*

*|\_| (pentru paciente) Declar pe proprie răspundere că la momentul iniţierii terapiei nu sunt însărcinată şi nu alăptez şi mă oblig ca în cazul în care rămân însărcinată să anunţ medicul curant dermato-venerolog.*

*Am înţeles informaţiile prezentate şi declar în deplină cunoştinţă de cauză că mi le însuşesc în totalitate, aşa cum mi-au fost explicate de domnul/doamna dr. .....................................................*

*Pacient: (completaţi cu MAJUSCULE) Medic: (completaţi cu majuscule)*

*NUME ............................ NUME ...........................*

*PRENUME ......................... PRENUME ........................*

*Semnătura pacient: Semnătura şi parafa medic:*

*Data: \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_*

**#M9**

ANEXA 3

***Fişa de evaluare şi monitorizare a pacientului pediatric (4 - 18 ani) cu psoriazis vulgar cronic sever în plăci aflat în tratament cu agent biologic***

***PACIENT***

*Nume ................... Prenume ....................*

*Data naşterii: CNP:*

*\_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_*

*|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|*

*Adresa ..............................................*

*.....................................................*

*Telefon ...........................*

***Medic curant dermatolog:***

*Nume .................... Prenume .....................*

*Unitatea sanitară .....................................*

*Adresa de corespondenţă ...............................*

*Telefon: ......... Fax ........ E-mail ................*

*Parafa: Semnătura:*

***I. CO-MORBIDITĂŢI:***

*Pacientul a prezentat următoarele afecţiuni (bifaţi varianta corespunzătoare la* ***fiecare rubrică****, iar dacă răspunsul este* ***DA****, furnizaţi detalii)*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| |* ***DA/NU****|* ***Data*** *|* ***Tratament****|*

*| | |* ***diagnostic****|* ***actual*** *|*

*| | |* ***(lună/an)*** *| |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Infecţii acute | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Infecţii recidivante/persistente | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| TBC - dacă nu face tratament actual,| | | |*

*| data ultimului tratament şi data | | | |*

*| ultimei evaluări ftiziologice | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| HTA | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Boala ischemică coronariană/IM | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| ICC | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Tromboflebită profundă | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| AVC | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Epilepsie | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Boli demielinizante | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Astm bronşic | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| BPOC | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Ulcer gastro-duodenal | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Boli hepatice | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Boli renale | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Diabet zaharat - tratament cu: | | | |*

*| \_ \_ \_ | | | |*

*| dietă |\_| oral |\_| insulină |\_| | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Ulcere trofice | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Afecţiuni sanguine - descrieţi | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Reacţii (boli) alergice | | | |*

*| \_ \_ | | | |*

*| locale |\_| - generale |\_| | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Reacţii postperfuzionale | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Afecţiuni cutanate | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Neoplasme - descrieţi localizarea | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Spitalizări | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Intervenţii chirurgicale | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Alte boli semnificative | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***II. DIAGNOSTIC ŞI ISTORIC PSORIAZIS (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)***

*Diagnostic cert de psoriazis: anul \_ \_ \_ \_ luna \_ \_*

*Data debutului: anul \_ \_ \_ \_ luna \_ \_*

*La iniţierea tratamentului se va anexa şi* ***buletinul de analiză histopatologic****, în original sau copie autentificată prin semnătura şi parafa medicului curant dermatolog.*

***III. TERAPII CLASICE SISTEMICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei***

*(în cazul modificării dozelor se trece data de începere şi de oprire pentru fiecare doză)*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Medicament*** *|* ***Doză*** *|* ***Data*** *|* ***Data*** *|* ***Observaţii (motivul*** *|*

*| | |* ***începerii****|* ***întreruperii****|* ***întreruperii, reacţii*** *|*

*| | | | |* ***adverse, ineficienţă sau****|*

*| | | | |* ***a fost bine tolerat)*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*În caz de intoleranţă MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexaţi documente medicale) la MTX, furnizaţi detalii privitor la altă terapie de fond actuală.*

***IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| |* ***Doza*** *|* ***Din data de*** *|* ***Puteţi confirma că pacientul*** *|*

*| |* ***actuală****| |* ***foloseşte continuu această doză?****|*

*| | | |* ***- DA/NU*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1. | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 2. | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU PSORIAZIS***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Medicament****|* ***Doză****|* ***Data începerii****|* ***Observaţii (motivul introducerii)*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***VI. EVALUARE CLINICĂ***

*Data: \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_*

*Greutate (kg): \_ \_ \_ Talie (cm): \_ \_ \_*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| |* ***La iniţierea*** *|* ***Precedent****|* ***Actual****|*

*| |* ***terapiei*** *| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Scor PASI*** *| | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Scor DLQI*** *(se vor anexa | | | |*

*| formularele semnate de părinţi | | | |*

*| sau aparţinătorilor legali) | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Regiuni topografice speciale*** *| | | |*

*|* ***afectate (DA/NU)*** *| | | |*

*|* ***NAPSI*** *| | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***PSSI*** *| | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***ESIF*** *| | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|*

***VII. EVALUARE PARACLINICĂ:***

*Se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile, în original sau copie autentificată prin semnătura şi parafa medicului curant dermatolog*

*Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Analiza*** *|* ***Data*** *|* ***Rezultat*** *|* ***Valori*** *|*

*| | | |* ***normale*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| VSH (la o oră) | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Hemograma: | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Hb | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Hematocrit | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Număr hematii | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Număr leucocite | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Număr neutrofile | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Număr bazofile | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Număr eozinofile | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Număr monocite | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Număr limfocite | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Număr trombocite | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Altele modificate | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Creatinină | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Uree | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| TGO (ASAT) | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| TGP (ALAT) | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| GGT | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Sodiu | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Potasiu | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| AgHBs | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Ac anti HVC | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Sumar de urină | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Radiografie pulmonară | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Testul cutanat tuberculinic sau IGRA| | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Alte date de laborator semnificative| | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUS:***

*\_*

***INIŢIERE*** *|\_|*

***Agent biologic (denumire comercială) .............................. (DCI) .........................***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| | |interval|data |doza|mod |*

*| | | |administrării| |administrare|*

*|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 | Vizită iniţială | 0 | | | |*

*|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 2 | Vizita de evaluare a| | | | |*

*| | eficacităţii clinice| | | | |*

*| | la 3 luni | | | | |*

*|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC (CONTROL EFECTUAT DE LA PRIMA EVALUARE A EFICACITĂŢII CLINICE - LA INTERVAL DE 6 LUNI DE LA INIŢIERE ŞI APOI DIN 6 ÎN 6 LUNI)***

***Agent biologic (denumire comercială) .............................. (DCI) .........................***

*DOZĂ de continuare .................................*

*Interval de administrare ..............................*

*Mod de administrare ...............................*

*\_*

***SCHIMBAREA AGENTULUI BIOLOGIC*** *|\_|*

***Agent biologic ineficient/care a produs o reacţie adversă (denumire comercială) .................. (DCI) ...............***

***Agent biologic nou introdus (denumire comercială) .................. (DCI) .........................***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| | |interval|data |doza|mod |*

*| | | |administrării| |administrare|*

*|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 | Vizită iniţială | 0 | | | |*

*|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 2 | Vizita de evaluare a| | | | |*

*| | eficacităţii clinice| | | | |*

*| | la 3 luni | | | | |*

*|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice vă rugăm să precizaţi motivul (ineficienţă, reacţii adverse):*

*...................................................................*

*...................................................................*

***IX. REACŢII ADVERSE*** *(RA) legate de terapia PSORIAZIS (descrieţi toate RA apărute de la completarea ultimei fişe de evaluare; prin RA se înţelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relaţia de cauzalitate faţă de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puţin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariţiei/rezolvării, tratamentul aplicat):*

*...................................................................*

*...................................................................*

***X. Complianţa la tratament:***

*\_ \_*

*Bună |\_| Necorespunzătoare |\_|*

***XI. CONCLUZII, OBSERVAŢII, RECOMANDĂRI:***

*...................................................................*

*...................................................................*

***NOTĂ:***

*Fişa se completează citeţ, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare şi precizând detalii acolo unde sunt solicitate. Datele se introduc în Registrul Naţional de psoriazis.*

*Completarea fişei se face la iniţierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea ţintei terapeutice, apoi la 6 luni de la iniţiere şi apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de necesitate).*

*După întreruperea definitivă a terapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni, pentru toţi pacienţii care au fost supuşi tratamentului cu agenţi biologici timp de 2 ani. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fişe ambulator, rezultate analize medicale etc.) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.*

***Declaraţie de consimţământ pentru pacientul pediatric***

***CONSIMŢĂMÂNT PACIENT***

***Copilul*** *..........................................................,*

*\_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_*

***CNP*** *copil: |\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_|*

***Subsemnaţii*** *......................................................,*

*\_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_*

*CNP: |\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_|*

*\_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_*

*CNP: |\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_|*

*(se completează CNP-urile părinţilor sau aparţinătorilor)*

*Domiciliaţi în str. ...................................., nr. ..., bl. ..., sc. ..., et. ....., ap. ..., sector ...., localitatea ....................., judeţul ......................., telefon ..................., în calitate de reprezentant legal al copilului ............................................., diagnosticat cu .................................... sunt de acord să urmeze tratamentul cu .................................*

*Am fost informaţi asupra importanţei, efectelor şi consecinţelor administrării acestei terapii cu produse biologice.*

*Ne declarăm de acord cu instituirea acestui tratament precum şi a tuturor examenelor clinice şi de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.*

*Ne declarăm de acord să urmeze instrucţiunile medicului curant, să răspundem la întrebări şi să semnalăm în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.*

*\_*

*|\_| (pentru paciente) Declarăm pe proprie răspundere că la momentul iniţierii terapiei pacienta nu este însărcinată şi nu alăptează şi ne obligăm ca în cazul în care rămâne însărcinată să fie anunţat medicul curant dermato-venerolog.*

***Medicul specialist care a recomandat tratamentul:***

*...................................................................*

*Unitatea sanitară unde se desfăşoară monitorizarea tratamentului*

*...................................................................*

*Data Semnătura părinţilor sau aparţinătorilor legali*

*...................................................*

*...................................................*

*Semnătura pacientului (copil peste vârsta de 14 ani)*

*(facultativ)*

*...................................................*

*Semnătura şi parafa medicului*

**#M3**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 20 cod (LB01B): HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ ŞI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHB***

***1. HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENŢI 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 prezenţa sau absenţa AgHBe*

*- IgG antiHVD negativ;*

*- ADN - VHB >/= 2000 UI/ml*

*• Evaluarea fibrozei şi a activităţii necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest, Fibroscan sau PBH, tuturor pacienţilor cu ALT normal şi viremie VHB > 2000 ui/ml, la iniţierea medicaţiei antivirale. Dacă evaluarea histologică arată cel puţin F1 sau A1 pacienţii sunt eligibili pentru medicaţia antivirală (prin urmare oricare dintre situaţiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicaţie de terapie antivirală la viremie > 2000 ui/ml). În cazul în care se utilizează Fibroscan este necesară o valoare de cel puţin 7 KPa.*

*• Evaluarea histologică, virusologică şi biochimică nu va avea o vechime mai mare de 6 luni.*

***1.2. Opţiuni terapeutice la pacientul naiv***

*•* ***Entecavir***

*- Doza recomandată: 0,5 mg/zi*

*- Durata terapiei: - până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.*

*Situaţii în care este indicat Entecavir faţă de Tenofovir disoproxil fumarat:*

*- vârsta peste 60 ani*

*- boala osoasă (situaţii clinice care necesită administrarea de corticosteroizi cronic, osteoporoză)*

*- boli renale (rata filtrării glomerulare < 60 ml/min/1.73 m2, albuminurie > 30 mg/24 h, fosfat seric < 2.5 mg/dl, hemodializă)*

***Observaţii***

*La pacientul cu insuficienţă renală doza de entecavir trebuie adaptată în funcţie de clearance-ul creatininei (tabel 1)*

*•* ***Tenofovir***

*- Doza recomandată: 245 mg/zi*

*- Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.*

***Observaţii***

*În cazul schemelor terapeutice conţinând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de iniţierea terapiei precum şi monitorizarea funcţiei renale (clearance-ul creatininei şi concentraţia plasmatică de fosfat) la interval de 3 luni în primul an de tratament, şi, ulterior, la interval de 6 luni. La pacienţii care prezintă risc de a dezvolta insuficienţă renală, inclusiv pacienţii care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcţiei renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienţi cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienţii cu afectare renală anterior iniţierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opţiune terapeutică, cu doze adaptate la clearance-ul creatininei.*

*Dacă sub tratament survine o creştere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearance-ul creatininei (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficienţa reducerii dozelor de tenofovir.*

*Dacă se consideră că beneficiile depăşesc riscurile se poate administra tenofovir.*

*•* ***Adefovir:*** *nu se foloseşte ca opţiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistenţă şi reacţiile adverse renale frecvente.*

*- Doza recomandată: 10 mg/zi*

*- Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii*

*•* ***Lamivudina:*** *nu se foloseşte ca opţiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistenţă. Doar în situaţii speciale: reacţii adverse, intoleranţă sau contraindicaţii de administrare Entecavir sau Tenofovir.*

*- Doza recomandată: 100 mg/zi*

*- Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.*

***Tabel 1 - Adaptarea dozelor de analogi nucleozidici/nucleotidici (ANN) în funcţie de clearence-ul la creatinină***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|Clearance-ul | Entecavir\*) | Adefovir | Tenofovir |*

*|creatininei |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| | |*

*|(ml/min) |Pacienţi naivi | Pacienţi cu | | |*

*| |la ANN | rezistenţă la | | |*

*| | | lamivudină | | |*

*| | | sau ciroză | | |*

*| | | decompensată | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|> 50 |0,5 mg/zi |1 mg/zi |10 mg/zi |245 mg/zi |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|30 - 49 |0,25 mg/zi sau |0,5 mg/zi sau |10 mg la |245 mg la |*

*| |0,5 mg la 48 h |1 mg la 48 h |48 h |48 h |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|10 - 29 |0,15 mg/zi sau |0,3 mg/zi sau 1|10 mg la 72|245 mg la |*

*| |0,5 mg la 72 h |mg la 72 h |h |72 - 96 h |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|< 10 |0,05 mg/zi sau |0,1 mg/zi sau 1|Nu se |Nu se |*

*| |0,5 mg la 7 |mg la 7 zile |recomandă |recomandă |*

*| |zile | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|pacienţi |0,05 mg/zi sau |0,1 mg/zi sau 1|10 mg la 7 |245 mg la 7|*

*|hemodializaţi|0,5 mg la 7 |mg la 7 zile |zile, după |zile |*

*|\*\*) sau |zile | |dializă | |*

*|dializă | | | | |*

*|peritoneală | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*) la doză < 0,5 mg de entecavir se recomandă soluţie orală. Dacă soluţia orală nu este disponibilă se vor administra comprimate cu spaţierea dozelor*

*\*\*) în zilele cu hemodializă entecavirul se va administra după şedinţa de hemodializă*

*•* ***Interferon pegylat α-2a\****

*- Doza recomandată: 180 mcg/săpt*

*- Durata terapiei: 48 de săptămâni*

*------------*

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

***1.3. Decizia terapeutică iniţială - algoritm (fig. 1)***

***Fig. 1 - Algoritm de tratament în hepatita cronică VHB - decizia terapeutică iniţială***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| AgHBs pozitiv |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*||*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\/\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Repetă AgHBs după 6 luni pentru a |*

*| demonstra că infecţia este cronică |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*||*

*\_\_\_\_\_\_\_\/\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Viremie VHB +/- |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|| ||*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\/\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\/\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Viremie VHB sub 2000 ui/l -| | Viremie VHB peste 2000 ui/l -|*

*| indiferent de statusul HBe | | indiferent de statusul HBe |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|| ||*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\/\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\/\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| • Monitorizare TGP la | || ||*

*| 3 - 6 luni | \_\_\_\_\_\/\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\/\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| • Monitorizare viremie | | ALT valoare | | ALT peste |*

*| la 6 luni iniţial, | | normală | | valoarea normală |*

*| ulterior dacă aceasta | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| se menţine sub 2000 ui,| || || ||*

*| se va efectua anual | || \_\_\_\_\_\_\/\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\/\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| • Dacă se observă o | || | PBH/fibro- || Investigarea |*

*| creştere a valorii | || | actitest/Fibromax|| histologică sau |*

*| transaminazelor se va | || | cu > A1 sau F1\* || testele non- |*

*| efectua şi viremie | || | Fibroscan >/= || invazive nu sunt |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| || | 7 KPa || obligatorii însă |*

*/\ || |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|| sunt utile pentru|*

*|| || || | monitorizarea |*

*|| || || | ulterioară a |*

*|| || || | evoluţiei |*

*|| || || |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\_\_\_||\_\_\_\_\_\_\_\_\/\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ || ||*

*| PBH/FIBROMAX cu A0F0, | \_\_\/\_\_\_\_\/\_\_*

*| Fibroscan < 7 KPa,* ***nu se*** *| |* ***TRATEAZĂ*** *|*

*|* ***tratează*** *indiferent de | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| valoarea viremiei |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

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

*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 |* ***Definiţie*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Lipsa de răspuns| Lipsa scăderii viremiei cu cel puţin 1 log10 după |*

*| | 12 spt de terapie |*

*| | Lipsa scăderii viremiei cu cel puţin 2 log10 după |*

*| | 24 spt de terapie |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Răspuns | Viremie nedetectabilă după 48 spt de terapie |*

*| virusologic | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Răspuns parţial | Scăderea cu mai mult de 2 log a viremiei VHB fără |*

*| | obţinerea nedetectabilităţii la 24 de săptămâni de|*

*| | terapie |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | - pentru pacienţii care primesc antiviralele cu |*

*| | bariera genetică joasă (Lamivudina, Adefovir) şi |*

*| | care au viremie detectabilă la 48 spt se impune |*

*| | schimbarea terapiei antivirale |*

*| | - rezistenţa la lamivudină - ideal a se administra|*

*| | tenofovir. |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | - pentru pacienţii care primesc antivirale cu |*

*| | barieră genetică înaltă (Tenofovir, Entecavir) şi |*

*| | 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 1000|*

*| | ui/ml este o viremie acceptabilă pentru |*

*| | continuarea terapiei. Dacă după 6 luni se constată|*

*| | că viremia are tendinţa la creştere, este necesară|*

*| | înlocuirea schemei antivirale. Va fi considerată |*

*| | eşec terapeutic doar situaţia în care viremia |*

*| | înregistrează o valoare sub 1000 ui/ml însă a |*

*| | scăzut cu mai puţin de 2 log10 faţă de valoarea |*

*| | anterioară terapiei. |*

*| | - rezistenţa la entecavir - switch la tenofovir |*

*| | - rezistenţa la tenofovir - deşi nu a fost |*

*| | semnalată până în prezent, se recomandă fie switch|*

*| | la entecavir, fie adăugare entecavir |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Breakthrough | creşterea cu mai mult de 1 log10 a viremiei HBV |*

*| virusologic | faţă de nadir |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*• Evaluarea răspunsului iniţial 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 rezistenţă primară şi se opreşte tratamentul.*

*• Evaluarea ulterioară a pacienţilor se va face din punct de vedere virusologic astfel:*

*- La 6 luni interval până la obţinerea unei viremii nedetectabile*

*- Anual pentru pacienţii care au ajuns la viremie nedetectabilă*

*Această evaluare va cuprinde:*

*- ALT;*

*- AgHBs/AcHBs; AgHBe/AcHBe în cazul pacienţilor cu AgHBe pozitiv.*

*- ADN-VHB.*

*• În funcţie de răspunsul biochimic şi virusologic tratamentul se va opri sau se va putea continua până la dispariţia Ag HBs*

*• Se poate opri tratamentul cu analogi nucleosidici/nucleotidici la pacienţii cu hepatita cronică B AgHBe pozitivă dacă se obţine ADN-VHB nedetectabil şi seroconversie în sistemul HBe, după 6 - 12 luni de terapie antivirală de consolidare. La latitudinea medicului curant, la această categorie de pacienţi se poate continua tratamentul până la dispariţia AgHBs.*

*• Se poate lua în considerare oprirea tratamentului cu analogi nucleosidici/nucleotidici numai la pacienţii non-cirotici la care s-au realizat cel puţin 3 ani de supresie virală susţinută şi numai dacă aceşti pacienţi pot fi monitorizaţi foarte atent după oprirea tratamentului antiviral*

*• Creşterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creşterea viremiei la o valoare mai mare de 1000 ui/ml sub tratament se consideră rezistenţă şi lipsă de răspuns terapeutic.*

*• Rezistenţa şi lipsa de răspuns impun reevaluarea pacientului şi luarea unei noi decizii terapeutice.*

*• Dispariţia AgHBs va impune întreruperea tratamentului antiviral după şase luni de tratament de consolidare, indiferent de apariţia sau nu a Ac anti HBs.*

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

***Figura 2 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatita cronică VHB sub terapia cu analogi nucleozidici/nucleotidici***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Schema iniţială de tratament |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*/ \*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_ \_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Entecavir, tenofovir | | Lamivudină |*

*| | | Adefovir |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |*

*\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Viremie spt 24 | | Viremie spt 24 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*/ \ / \*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_ \_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_ \_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_*

*| Scădere cu | | Scădere cu | | Scădere cu | | Scădere cu |*

*| >/= 2 log10 | | < 2 log10 | | < 2 log10 | | >/= 2 log10|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \ / |*

*\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_*

*| Viremie spt 48 | | Rezistenţă primară | | Viremie spt 48 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \ | / \*

*| \_↓\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_↓\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_*

*\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | > 1000 | |* ***SWITCH*** *||detectabilă ||nedetectabilă|*

*| nedetectabilă || ui/ml | |* ***(fig. 3)****||\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_||\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| sau valoare ||\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_| / |*

*| sub 1000 ui/ml| | ↓ / |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| \_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |*

*| | Se ia în discuţie rezistenţa dobândită dacă nu ||*

*| | se constată o scădere cu > 2 log faţă de ||*

*| | valoarea de la evaluarea anterioară ||*

*| | Se poate continua terapia încă 6 luni urmând ca ||*

*| | schema să fie reevaluată după acest interval ||*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_||*

*\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_*

*| Continuare terapie până la obţinerea dispariţiei Ag HBs cu |*

*| monitorizare: viremie, AgHBs/ACHBs şi AgHBe/ACHBe la: |*

*| • 6 luni până la obţinerea nedetectabilităţii viremiei |*

*| • 12 luni după ce viremia a devenit nedetectabilă |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*În cazul semnalării rezistenţei la un analog nucleozidic/nucleotidic, schema terapeutică va fi modificată conform algoritmului de mai jos (fig. 3).*

***Figura 3 - Modificarea schemei terapeutice în cazul rezistenţei la analogii nucleozidici/nucleotidici***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| ATITUDINE ÎN CAZUL REZISTENŢEI LA ANALOGI |*

*| NUCLEOZI(TI)DICI |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*/ | | |*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_ \_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_ \_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Eşec la | | Eşec la | | Eşec la | | Eşec la tenofovir |*

*| lamivudină | | adefovir | | entecavir | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | |*

*\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| switch la | | Înlocuire cu | | Switch la | |* ***Lamivudine-naiv*** *|*

*| tenofovir | | tenofovir sau| | tenofovir | | Switch la Entecavir |*

*| | | entecavir | | | |* ***Rezistenţă la*** *|*

*| | | | | | |* ***Lamivudină*** *|*

*| | | | | | | Se adaugă Entecavir |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

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

*În tabelul 3 sunt prezentate tipurile de răspuns în timpul terapiei cu interferon*

***Tabel 3 - Tipuri de răspuns la tratamentul cu interferon***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Tip de răspuns*** *|* ***Definiţie*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Lipsa de răspuns*** *| • la pacienţii cu hepatită cronică VHB Ag HBe |*

*| | pozitiv Ag HBs cantitativ > 20000 UI/ml la 24 |*

*| | săpt. de tratament |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Răspuns virusologic*** *| • scăderea viremiei cu cel puţin 2 log10 faţă |*

*| | de valoarea iniţială după 24 spt de tratament |*

*| | • viremie HBV sub 2000 ui/ml la 48 de |*

*| | săptămâni de terapie |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Răspuns serologic*** *| • seroconversie în sistem HBe pentru pacienţii|*

*| | HBe pozitivi |*

*| | • seroconversie HBs pentru pacienţii HBe |*

*| | negativi |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*•* ***Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon pegylat alfa 2a: (fig. 4)***

*- pentru pacienţii cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe şi Ac HBe la 24, 48 spt de tratament şi la 24 săpt. post-terapie*

*- verificarea viremiei la 24 săpt., la 48 săpt şi la 24 săpt. după terminarea terapiei*

*- iniţierea unei noi scheme terapeutice după tratamentul cu interferon/analogi se va face la mai mult de 24 spt de la terminarea terapiei cu îndeplinirea criteriilor de iniţiere (reevaluare histologică, virusologică şi biochimică la momentul solicitării noii scheme terapeutice)*

*•* ***Evaluare în timpul terapiei:***

*- Urmărire lunară hemoleucograma completă şi ALT, TSH la 3 luni*

*•* ***Evaluare după terminarea terapiei antivirale:***

*- se va face la 6 luni şi la 12 luni de la sfârşitul tratamentului cu Peginterferon: AST, ALT, Ag HBs, Ac anti HBs, Ag HBe, Ac anti- HBe, viremie VHB, precum şi evaluarea activităţii necroinflamatorii şi fibrozei hepatice prin Fibromax/Fibroscan/biopsie hepatică. Se va institui tratamentul cu analogi nucleosidici/nucleotidici dacă sunt întrunite criteriile de iniţiere a tratamentului antiviral.*

***2. HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENŢI PRETRATAŢI***

***Categorii de pacienţi pretrataţi:***

***I. Pacienţi pretrataţi cu lamivudină***

***Criterii de includere în tratament:***

*• Identice cu pacienţii naivi*

***a. Terapie cu lamivudină oprită cu mai mult de 6 luni anterior (fără a putea demonstra rezistenţa la lamivudină)***

***Opţiuni terapeutice***

*•* ***Entecavir***

*- Doza recomandată: 1 mg/zi\*)*

*- Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.*

*- Se adaptează doza la clearence-ul la creatinină (vezi tabel 1)*

*------------*

*\*) în cazul pacienţilor cu eşec la lamivudină, rata de răspuns virusologic (viremie < 300 copii/ml) la doar 30 - 40% dintre subiecţi, AASLD, EASL, APSL recomandă tenofovir. Se poate utiliza entecavir 1 mg doar la pacienţii care au fost pretrataţi cu lamivudină (şi la care lamivudina a fost oprită de peste 6 luni) fără a putea demonstra rezistenţa la aceasta.*

*sau*

*•* ***Tenofovir***

*- Doza recomandată: 245 mg/zi*

*- Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.*

*- În cazul schemelor terapeutice conţinând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de iniţierea terapiei precum şi monitorizarea funcţiei renale (clearance-ul creatininei şi concentraţia plasmatică de fosfat) la interval de 3 luni în primul an de tratament, şi, ulterior, la interval de 6 luni. La pacienţii care prezintă risc de a dezvolta insuficienţă renală, inclusiv pacienţii care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcţiei renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienţi cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienţii cu afectare renală anterior iniţierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opţiune terapeutică, cu doze adaptate la clearence-ul la creatinină.*

*Dacă sub tratament survine o creştere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearence-ul la creatinină (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficienţa reducerii dozelor de tenofovir. Dacă se consideră că beneficiile depăşesc riscurile se poate administra tenofovir.*

*sau*

*•* ***Interferon pegylat α-2a\****

*- Doza recomandată: 180 mcg/săpt*

*- Durata terapiei: 48 de săptămâni*

*------------*

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

***b. Pacienţi cu lipsă de răspuns sau eşec terapeutic în timpul terapiei cu lamivudină***

***Criterii de includere în tratament:***

*• Pacienţii la care se semnalează eşec în timpul terapiei cu lamivudină, fiind evidentă instalarea rezistenţei, se vor trata cu:*

***Opţiuni terapeutice***

*•* ***Tenofovir***

*- Doza recomandată: 245 mg/zi*

*- Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.*

*- În cazul schemelor terapeutice conţinând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de iniţierea terapiei precum şi monitorizarea funcţiei renale (clearance-ul creatininei şi concentraţia plasmatică de fosfat) la interval de 3 luni în primul an de tratament, şi, ulterior, la interval de 6 luni. La pacienţii care prezintă risc de a dezvolta insuficienţă renală, inclusiv pacienţii care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcţiei renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienţi cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienţii cu afectare renală anterior iniţierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opţiune terapeutică, cu doze adaptate la clearence-ul la creatinină.*

*Dacă sub tratament survine o creştere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearence-ul la creatinină (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficienţa reducerii dozelor de tenofovir. Dacă se consideră că beneficiile depăşesc riscurile se poate administra tenofovir.*

*sau*

*•* ***Interferon pegylat α-2a\*)***

*- Doza recomandată: 180 mcg/săpt*

*- Durata terapiei: 48 de săptămâni*

*------------*

*\*) 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 şi în cazul pacienţilor naivi.*

***II. Pacienţi pretrataţi cu alţi analogi nucleozidici/nucleotidici***

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

*Evaluarea sub tratament se va face ca şi în cazul pacienţilor naivi.*

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

***Criterii de includere în tratament:***

*• Se evaluează şi se tratează cu analogi nucleozidici/nucleotidici ca şi pacienţii naivi.*

***3. CIROZA HEPATICĂ COMPENSATĂ***

***Criterii de includere în tratament***

*• viremie detectabilă, indiferent de valoare*

*• IgG anti-VHD negativ;*

*• ciroză demonstrate histologic (PBH, Fibromax sau Fibroscan)*

***Opţiuni terapeutice***

*•* ***Entecavir***

*- Doza recomandată - 0,5 mg/zi*

*- Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.*

*sau*

*•* ***Tenofovir***

*- Doza recomandată: 245 mg/zi*

*- Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.*

*•* ***Adefovir:*** *nu se foloseşte ca opţiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistenţă.*

*- Doza recomandată: 10 mg/zi*

*- Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.*

*•* ***Lamivudina:*** *nu se foloseşte ca opţiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistenţă.*

*- Doza recomandată: 100 mg/zi*

*- Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.*

***Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, tenofovir, adefovir sau lamivudină***

*• Se vor verifica ALT şi viremia VHB după 6 luni. Viremia va fi ulterior verificată la interval de 6 luni până când va deveni nedetectabilă. După ce viremia va atinge nedetectabilitatea se vor verifica anual: viremie VHB, AgHBs/AC HBs.*

*• Transaminazele vor fi monitorizate la 6 luni. Creşterea transaminazelor va impune verificarea viremiei VHB*

*• Criteriile de stop tratament sau de înlocuire a acestuia sunt aceleaşi ca şi în cazul pacientului cu hepatită cronică.*

***4. CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ***

***Criterii de includere în tratament:***

*• ADN-VHB pozitiv indiferent de valoare*

*• IgG anti-VHD negativ*

*• Ciroză clasa Child Pugh B sau C*

***Opţiuni terapeutice***

*•* ***Entecavir***

*- Doza recomandată - 1 mg/zi*

*- Durata terapiei: - indefinit.*

*sau*

*•* ***Tenofovir***

*- Doza recomandată: 245 mg/zi*

*- Durata terapiei: - indefinit.*

*Pacienţii vor fi monitorizaţi atent pentru a depista la timp apariţia unor reacţii adverse rare, dar redutabile: acidoza lactică şi disfuncţia renală.*

***Evaluarea răspunsului la tratament:***

*• Se vor verifica ALT şi viremia VHB după 6 luni. Viremia va fi ulterior verificată la interval de 6 luni până când va deveni nedetectabilă. După ce viremia va atinge nedetectabilitatea se vor verifica anual: viremie VHB, AgHBs/Ac HBs.*

*• Transaminazele vor fi monitorizate la 6 luni. Creşterea transaminazelor va impune verificarea viremiei VHB*

***5. HEPATITA CRONICĂ prin COINFECŢIE VHB + VHC***

*• În cazul în care VHC nu se replică, terapia infecţiei VHB se poate face atât cu interferon pegylat cât şi cu analogi nucleotidici/nucleozidici ca şi în cazul pacientului naiv. În cazul cirozei hepatice decompensate în care interferonul pegylat este contraindicat se pot utiliza analogii nucleozidici/nucleotidici*

*• Pacienţii care prezintă coinfecţie VHC (cu RNA-VHC replicativ) şi VHB şi care îndeplinesc criteriile standard pentru tratamentul VHB trebuie să primească atât tratament cu antivirale directe, cât şi tratament cu analogi nucleozidici/nucleotidici, în aceleaşi condiţii ca în cazul monoinfecţiei VHB*

*• Pacienţii care prezintă coinfecţie VHC (cu RNA-VHC replicativ) şi VHB şi care nu îndeplinesc criteriile standard pentru tratamentul VHB vor primi tratament cu analogi nucleotidici/zidici (ANN) în timpul tratamentului cu antivirale directe şi încă 12 săptămâni post-tratament (pe durata tratamentului pentru Hepatita C şi încă 12 săptămâni), având în vedere riscul activării infecţiei virale B.*

*• Pacienţii cu Ag HBs negativ şi anti HBc pozitivi ce urmează tratament cu antivirale directe pentru VHC trebuie monitorizaţi şi testaţi pentru reactivarea VHB în caz de creştere a transaminazelor.*

***6. COINFECŢIE VHB-HIV***

***Criterii de includere în tratament:***

*• ca la monoinfecţia cu VHB;*

*• alegerea tratamentului depinde de instituirea sau nu a terapiei HAART*

*• tratarea hepatitei B la coinfectatul HIV HBV care nu primeşte HAART va trebui să evite utilizarea lamivudinei, entecavirului şi tenofovirului, pentru a nu determina mutaţii de rezistenţă ale HIV.*

***6.1. Tratament doar pentru VHB - fără criterii de iniţiere a terapiei HAART***

*• nu se folosesc antivirale active şi pe HIV (lamivudină, tenofovir, entecavir) dacă între timp pacientul nu primise deja una din aceste terapii pentru infecţia cu HIV*

***Opţiuni terapeutice***

*•* ***Interferon pegylat α-2a***

*- Doza recomandată: 180 µg/săptămână,*

*- Durata terapiei: 12 luni*

*sau*

*•* ***Adefovir***

*- Doza recomandată: 10 mg/zi*

*- Durata terapiei: până la obţinerea seroconversiei în sistemul HBs şi încă 6 luni de consolidare, după seroconversie*

***6.2. Tratament doar pentru HIV - fără criterii de iniţiere a terapiei antivirale faţă 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) şi HIV;*

*• tratament ARV ce include tenofovir + lamivudină;*

*• de evitat monoterapia cu lamivudină pentru evitarea dezvoltării rezistenţei HIV.*

***Pacienţii cu VHB rezistent la lamivudină dar cu HIV cu sensibilitate păstrată la Lamivudină şi creşterea ADN-VHB > 1 log10 copii/ml faţă de nadir****;*

*• se menţine lamivudina şi se adaugă tenofovirul la schema ARV;*

*• pot fi alese entecavirul sau adefovirul.*

***6.4. Pacienţii cu ciroză VHB şi HIV - naivi***

*• evitarea decompensării bolii hepatice prin sindromul de reconstrucţie imună;*

*• tratament cu tenofovir + lamivudină şi completarea schemei ARV - tip HAART.*

***7. COINFECŢIE VHB + VHD***

***7.1. Pacient naiv***

*Se pot descrie trei situaţii distincte în coinfecţia VHB + VHD: (fig. 5)*

*a. Infecţie VHB + VHD cu viremie VHB detectabilă şi viremie VHD nedetectabilă*

*b. Infecţie VHB + VHD cu viremie VHB nedetectabilă şi viremie VHD detectabilă*

*c. Infecţie VHB + VHD în care atât viremia VHB cât şi viremia VHD sunt detectabile*

*Infecţie VHB + VHD + boala decompensată: PEG-IFN nu se administrează la aceşti pacienţi; trebuie evaluaţi pentru transplantul hepatic.*

*Analogii nucleozidici/nucleotidici ar trebui luaţi în considerare pentru tratament în cazul bolii decompensate dacă HBV DNA este detectabil.*

***7.1.a. Terapie în situaţia în care viremia VHB > 2000 ui/ml şi viremie VHD nedetectabilă***

*Pacienţii co-infectaţi B+D cu viremie VHD nedetectabilă pot fi trataţi ca şi pacienţii monoinfectaţi VHB naivi. Se recomandă monitorizarea viremiei VHD anual pentru evidenţierea unei eventuale reactivări a infecţiei VHD.*

***7.1.b. Terapie în situaţia în care viremia VHB este detectabilă sau nedetectabilă şi viremia VHD detectabilă indiferent de valoare.***

***Criterii de includere în tratament:***

*• biochimic:*

*- ALT mai mare decât valoarea maximă normală*

*• virusologic:*

*- AgHBs pozitiv;*

*- AgHBe pozitiv/negativ;*

*- IgG anti-HVD pozitiv;*

*- ADN - VHB pozitiv sau negativ;*

*- ARN - VHD pozitiv.*

*• Evaluarea fibrozei şi a activităţii necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienţilor cu ALT normal, viremie VHB şi viremie VHD detectabilă indiferent de valoare. Dacă evaluarea histologică arată cel puţin F1 sau A1 pacienţii sunt eligibili pentru medicaţia antivirală (prin urmare oricare dintre situaţiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicaţie de terapie antivirală la viremie > 2000 ui/ml). Se acceptă de asemenea Fibroscan la o valoare de peste 7 KPa.*

*• vârsta*

*- peste 18 ani cu evaluarea pacientului din punct de vedere al posibilelor comorbidităţi care pot contraindica terapia cu interferon. În cazul unor astfel de comorbidităţi va fi necesar avizul unui specialist ce îngrijeşte boala asociată infecţie B+D. Pacientul în vârstă de peste 70 de ani poate primi terapie antivirală doar dacă are aviz cardiologic, neurologic, pneumologic şi psihiatric că poate urma terapie antivirală.*

***Opţiuni 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/kgc/săptămână*

*- Durata terapiei: 48 - 72 - 96 săptămâni*

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

***Monitorizarea virusologică:*** *- peg interferonul alfa poate fi continuat până la săptămâna 48, indiferent de patternul de răspuns virusologic, dacă este bine tolerat, pentru că pot apare răspunsuri virusologice tardive la pacienţii non-responderi primari.*

*Pentru pacientul la care se constată evoluţie virusologică favorabilă (scăderea viremiei D la 24 şi 48 săptămâni de tratament) se poate continua terapia până la 96 spt.*

***7.2. Pacient anterior tratat cu interferon standard sau interferon pegylat***

*La pacientul care a primit anterior tratament antiviral şi la care se constată reapariţia viremiei VHD se poate relua terapia antivirală ca şi în cazul pacientului naiv. Schema terapeutică va fi aleasă în funcţie de nivelul de replicare al VHB şi VHD (ca şi la pacientul naiv).*

***7.3. Pacientul cu ciroză hepatică decompensată cu viremie detectabilă B***

*Se poate lua în considerare tratamentul cu analogi nucleosidici/nucleotidici la această categorie de pacienţi. Se iniţiază tratamentul cu Entecavir 1 mg pe zi sau Tenofovir 245 mg pe zi dacă se constată non-răspuns virusologic. Durata tratamentului: indefinit.*

***8. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB LA PACIENTUL IMUNODEPRIMAT:***

*• Tuturor pacienţilor ce vor urma terapie imunosupresoare sau chimioterapie trebuie să li se efectueze screeningul VHB înaintea administrării tratamentului (Ag HBs, anti HBs, anti HBc).*

*• Pacienţii AgHBs pozitivi candidaţi pt chimio/imunoterapie (pacienţi cu boală oncologică sub chimioterapie, terapie biologică pentru boli inflamatorii intestinale sau pentru alte boli autoimune, pacienţi cu hemopatii maligne care necesită chimioterapie, pacienţi cu transplant de organ ce necesită terapie imunosupresoare, alte boli care necesită terapie imunosupresoare etc.) trebuie să primească terapie profilactică cu analogi nucleotidici/nucleozidici indiferent de nivelul ADN VHB în timpul terapiei şi 6 luni după oprirea medicaţiei imunosupresoare;*

*• Toţi pacienţii AgHBs negativ cu IgG anti HBc pozitivi şi AC anti HBs negativi vor primi profilaxie a reactivării infecţiei VHB cu analogi nucleotidici/nucleozidici în cazul în care primesc concomitent terapie imunosupresoare. Terapia cu analogi va fi continuată 6 luni după oprirea medicaţiei imunosupresoare; monitorizarea trebuie continuată cel puţin 12 luni după întreruperea tratamentului cu ANN*

*• Toţi pacienţii AgHBs negativi, IG anti HBc pozitivi şi care au AC antiHBs la titru protector care primesc terapie imunosupresoare vor fi atent monitorizaţi - AC anti HBs la 3 luni interval. În cazul în care se constată scăderea importantă a titrului de anticorpi anti HBs (în jurul valorii de 10 ui/ml), se va iniţia o schemă terapeutică conţinând analogi nucleozidici/nucleotidici pentru profilaxia reactivării VHB.*

***Opţiuni terapeutice***

*•* ***Entecavir:***

*- Doza recomandată - 0,5 mg/zi*

*La pacienţii cu transplant hepatic trataţi cu ciclosporină sau tacrolimus, funcţia renală trebuie evaluată cu atenţie înainte de sau în timpul terapiei cu entecavir (tabel 1)*

*•* ***Tenofovir***

*- Doza recomandată: 245 mg/zi*

*- Doza adaptată la clearence-ul la creatinină (tabel 1)*

***9. HEPATITĂ CRONICĂ VHB - PACIENT PEDIATRIC***

***9.1. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB - PACIENŢI NAIVI***

***9.1.1. Criterii de includere în tratament:***

*• Vârsta mai mare de 3 ani*

*• Copii cu greutate >/= 32,6 kg pentru terapia cu Entecavir*

*• Adolescenţi cu vârsta între 12 şi < 18 ani cu greutate >/= 35 kg pentru terapia cu Tenofovir*

*• biochimic:*

*- ALT >/= 2 x N*

*• virusologic:*

*- AgHBs pozitiv - la două determinări succesive la mai mult de 6 luni interval între determinări*

*- Indiferent de prezenţa sau absenţa AgHBe*

*- IgG antiHVD negativ;*

*- ADN-VHB >/= 2000 UI/ml*

*• Evaluarea fibrozei şi a activităţii necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienţilor la iniţierea medicaţiei antivirale. Indiferent de gradul de fibroză sau gradul de necroinflamaţie, pacienţii cu hepatită cronică VHB şi viremie > 2000 ui/ml, sunt eligibili pentru medicaţia antivirală. Nu se accepta Fibroscan având în vedere faptul că nu poate evalua activitatea necroinflamatorie.*

*• Pentru iniţierea terapiei cu Entecavir transaminazele trebuie să fie persistent crescute timp de cel puţin 6 luni înainte de începerea tratamentului la copiii cu boală hepatică compensată cu VHB cu AgHBe pozitiv şi minim 12 luni la cei cu copiii cu boală hepatică compensată cu VHB cu AgHBe negativ*

*• Pentru iniţierea terapiei cu Tenofovir transaminazele trebuie să fie persistent crescute timp de cel puţin 6 luni înainte de începerea tratamentului la copiii cu boală hepatică compensată cu VHB, indiferent de statusul AgHbe.*

***9.1.2. Schema de tratament la pacientul naiv***

*•* ***Interferon standard α-2b\*)***

*- Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/m2/administrare (100000 ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.*

*- Durata terapiei: 48 de săptămâni*

*------------*

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

*•* ***Tenofovir***

***Adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 12 şi < 18 ani, şi greutate >/= 35 kg***

*- Doza recomandată: 245 mg/zi*

*- Durata terapiei: nu se cunoaşte durata optimă a tratamentului, se recomandă ca durata terapiei să fie până la obţinerea seroconversiei în sistemul HBs şi încă 6 luni de consolidare, după seroconversie*

*•* ***Entecavir***

***Copii şi adolescenţi cu greutate de cel puţin 32,6 Kg***

*- Doza recomandată este de 1 cp de 0,5 mg/zi.*

*- Durata terapiei: nu se cunoaşte durata optimă a tratamentului, se recomandă ca durata terapiei să fie până la obţinerea seroconversiei în sistemul HBs şi încă 6 luni de consolidare, după seroconversie*

***Observaţii:***

*- Nu a fost studiat profilul farmacocinetic la copiii şi adolescenţii cu insuficienţă renală şi hepatică*

*- Deşi Entecavirul poate fi administrat de la vârsta de 2 ani, deoarece soluţia nu a fost înregistrată în România şi firma producătoare nu recomandă divizarea tabletelor se impune ca restricţie de administrare greutatea minimă de 32,6 kg*

***9.1.3. Decizia terapeutică iniţială*** *- se va ţine cont de acelaşi algoritm ca şi 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 pacienţii cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe şi ACHBe la 24, 48 spt de tratament şi la 24 spt post-terapie*

*• verificarea viremiei la 12 spt, la 24 spt, la 48 spt şi la 24 spt după terminarea terapiei*

*• pentru pacienţii cu viremie < 2000 ui la 6 luni după încheierea terapiei cu interferon se va efectua o evaluare a activităţii necroinflamatorii prin Fibro-actitest sau Fibromax.*

*• Dacă în spt 24 viremia HBV nu a scăzut cu cel puţin 2 log10, sau la end of treatment viremia este > 2000 ui/ml atunci se recomandă întreruperea terapiei.*

*• Dacă viremia HBV se menţine sub 2000 ui/ml şi se constată reducerea activităţii necroinflamatorii faţă de momentul iniţial, nu se va utiliza o nouă schemă terapeutică iar pacientul va fi monitorizat anual.*

*• Dacă viremia HBV este detectabilă indiferent de valoare şi se constată menţinerea necroinflamaţiei la valori similare sau mai mari, pacientul va întrerupe terapia*

***Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Entecavir şi Tenofovir:***

*• pentru pacienţii cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe şi ACHBe la 24, 48 spt de tratament şi la 24 spt post-terapie*

*• verificarea viremiei la 12 spt, la 24 spt, la 48 spt şi la fiecare 24 spt până la obţinerea seroconversiei şi a negativării viremiei, apoi încă 2 determinări la interval de 24 săptămâni fiecare*

*• Dacă în spt 24 viremia HBV nu a scăzut cu cel puţin 2 log10, se recomandă întreruperea terapiei, considerându-se rezistenţă primară*

*• Dacă viremia HBV se menţine la săptămâna 48 peste 1000 ui/ml se ia în discuţie rezistenţa secundară şi se poate continua terapia 6 luni cu reevaluare*

*• Dacă viremia HBV este detectabilă indiferent de valoare se continuă terapia până la obţinerea seroconversiei în sistemul HBs şi încă 6 luni de consolidare, după seroconversie, cu monitorizare: viremie, AgHBs/ACHBs şi AgHBe/ACHBe la 6 luni până la obţinerea nedetectabilităţii viremiei şi 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 conţinând interferon***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| interferon alfa 2b |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_*

*| Viremie spt 24 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|*

*↓*

*/ \*

*/ \*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_ \_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Scade cu < 2 log10 | | Scade cu > 2 log10 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | |*

*| |<---------| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| | | Continuare 48 spt |*

*| Stop terapie |<------| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|<--| | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| | | Viremie spt 48 (EOT)|*

*| | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | / \*

*| | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| > 2000 ui/ml | | < 2000 ui/ml |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |*

*| \_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_*

*| | Fibroactitest |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| / \*

*| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_ \_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| Menţinere ANI || Reducere ANI |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_||\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|*

*\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_*

*| Monitorizare |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Figura 7 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatita cronică VHB sub terapia cu analogi nucleozidici/nucleotidici***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Schema iniţială de tratament |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Entecavir, Tenofovir |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Viremie spt 24 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*/ \*

*\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_ \_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Scădere cu | | Scădere cu |*

*| >/= 2 log10| | < 2 log10 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \*

*\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Viremie spt 48 | | Rezistenţă primară |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*/ \ |*

*\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_*

*| nedetectabilă | | > 1000 ui/ml | | Stop terapie |*

*| sau valoare | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| sub 1000 ui/ml| | ↓*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| \_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| | Se ia în discuţie rezistenţa dobândită dacă nu se|*

*| | constată o scădere cu > 2 log faţă de valoarea de|*

*| | la evaluarea anterioară |*

*| | Se poate continua terapia încă 6 luni urmând ca |*

*| | schema să fie reevaluată după acest interval |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Continuare terapie până la obţinerea seroconversiei în sistemul HBs |*

*| şi încă 6 luni de consolidare, după seroconversie, cu monitorizare: |*

*| viremie, AgHBs/ACHBs şi AgHBe/ACHBe la: |*

*| • 6 luni până la obţinerea nedetectabilităţii viremiei |*

*| • 12 luni după ce viremia devine nedetectabilă |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*În afara monitorizării terapiei antivirale, este necesar să se efectueze screeningul pentru carcinom hepatocelular (ecografie abdominală şi dozare alfa-fetoproteina) la fiecare 6 luni*

***9.2 HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENŢI PRETRATAŢI***

***Pacienţi cu recădere la minim 6 luni după un tratament anterior cu interferon***

*În acest moment pacienţii care îndeplinesc criteriile de includere pot primi terapie cu Entecavir sau Tenofovir conform schemei terapeutice şi de monitorizare identică cu cea a pacienţilor naivi*

***9.3. CIROZA HEPATICĂ COMPENSATĂ***

*În acest moment nu există terapie antivirală specifică pentru această categorie de pacienţi*

***9.4. CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ***

*În acest moment nu există terapie antivirală specifică pentru această categorie de pacienţi*

***9.5. HEPATITA CRONICĂ prin COINFECŢIE VHB + VHC***

*• se tratează virusul replicativ;*

*• la replicarea Virusului VHB se va introduce schema terapeutică cu Interferon alfa 2b conform schemei şi monitorizării pacienţilor naivi cu hepatită cronică VHB*

*• la replicarea virusului VHC sau ambele virusuri active se va introduce schema de terapie şi monitorizare pentru pacienţii naivi cu hepatită cronică VHC*

***9.6. COINFECŢIE VHB-HIV - fără criterii de iniţiere a terapiei ARV***

***Criterii de includere în tratament:***

*• ca la monoinfecţia 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 (100000 ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.*

*- Durata terapiei: 48 de săptămâni*

***9.6.2. Tratament doar pentru HIV - fără criterii de iniţiere a terapiei antivirale faţă 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) şi HIV;*

***9.6.4. Pacienţii cu ciroză VHB şi HIV - naivi***

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

***9.7. COINFECŢIE VHB + VHD***

***Criterii de includere în tratament:***

*• biochimic:*

*- ALT >/= 2 x 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 şi a activităţii necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienţilor cu TGP normal, viremie VHB > 2000 ui/ml şi/sau viremie VHD pozitivă indiferent de valoare. Dacă evaluarea histologică arată cel puţin F1 sau A1 pacienţii sunt eligibili pentru medicaţia antivirală (prin urmare oricare dintre situaţiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicaţie de terapie antivirală la viremie > 2000 ui/ml).*

*Se acceptă de asemenea Fibroscan la o valoare de peste 7 KPa.*

***Schema de tratament***

*•* ***Interferon standard α-2b***

*- Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/m2/administrare (100000 ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.*

*- Durata terapiei: 48 de săptămâni*

*Se monitorizează biochimic la fiecare 3 luni*

***9.8. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB LA PACIENTUL IMUNODEPRIMAT***

*Imunosupresie (tratament chimioterapic şi/sau imunosupresor)*

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

***10. Pacienţi cu ciroză hepatică VHB/VHB+VHD decompensată aflaţi pe lista de aşteptare pentru transplant hepatic***

*• Terapia antivirală se indică indiferent de nivelul viremiei VHB, cu scopul de a obţine negativarea ADN VHB şi de a preveni reinfecţia grefei.*

*• Tratamentul antiviral standard indicat este:*

*• Entecavir 1 mg/zi sau Tenofovir 245 mg/zi, timp indefinit, până la transplantul hepatic.*

*• Dozele analogilor nucleoz(t)idici necesită a fi modificate în caz de afectare renală.*

*• Parametrii clinici şi de laborator necesită a fi monitorizaţi strict (lunar) la pacienţii cu scor MELD > 20, reevaluarea ADN VHB la 3 luni*

***10.1. Prevenţia reinfecţiei VHB post-transplant hepatic***

*Posttransplant, prevenţia reinfecţiei se realizează de asemenea cu analogi nucleoz(t)idici potenţi, cu rate reduse de rezistenţă, pe toată perioada vieţii post-transplant, în asociere cu Ig anti VHB (HBIG).*

*Tratamentul indicat:*

*- Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir 245 mg/zi (de preferat tenofovir dacă pacientul este tratat anterior cu lamivudină), indefinit post-transplant.*

*- Funcţia renală necesită a fi strict monitorizată post-transplant în contextul asocierii cu inhibitorii de calcineurină.*

*- Nu este necesară evaluarea stadiului fibrozei/inflamaţiei hepatice.*

*- De asemenea, în cazul pacienţilor trataţi cu Lamivudină pre-transplant, se va administra entecavir sau tenofovir post-transplant hepatic.*

*- În cazul reinfecţiei VHB post-transplant (pozitivarea Ag HBs după o prealabilă negativare post-transplant hepatic) se va administra entecavir sau tenofovir indiferent de nivelul viremiei VHB, indefinit.*

*- În cazul în care pacientul primeşte o grefă Ag HBs pozitiv, se va administra de asemenea post-transplant entecavir sau tenofovir indefinit, indiferent de nivelul viremiei VHB.*

*- În cazul în care pacientul primeşte o grefă de la donor cu Ac anti HBc pozitivi, Ag HBs negativ, se va administra lamivudina dacă primitorul este Ac antiHBc negativ/Ac antiHBs pozitiv sau Ac antiHBc negativ/Ac anti HBs negativ.*

***10.2. Pacienţi Ag HBs pozitivi cu transplant de alte organe solide (rinichi/inimă/pancreas)***

***10.2.1. Primitor Ag HBs pozitiv ± ADN VHB pozitiv, donor Ag HBs pozitiv ± ADN VHB pozitiv***

*- Tratament pre-transplant - în funcţie de viremie/clinică*

*- Tratament post-transplant - obligatoriu indefinit cu Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir 245 mg/zi (de preferat tenofovir dacă pacientul este tratat anterior cu lamivudină).*

***10.2.2. Primitor Ag HBs negativ/Ac antiHBc pozitiv/ADN VHB negativ, donor Ag HBs pozitiv ± ADN VHB pozitiv***

*- Tratament pre-transplant - nu este necesar.*

*- Tratament post-transplant - obligatoriu indefinit cu Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir 245 mg/zi.*

***11. Tratamentul Hepatitei B la gravide***

*- Toate femeile gravide trebuie testate pentru AgHBs în primul trimestru de sarcină;*

*- Femeile care nu sunt imunizate HBV şi au factori de risc pentru această infecţie trebuie să fie vaccinate;*

*- Femeile AgHBs - negative ce continuă să fie expuse la factori de risc în cursul sarcinii şi cele fără testare AgHBs iniţială, trebuie testate pentru AgHBs la momentul internării pentru a naşte;*

*- Se recomandă screeningul şi vaccinarea membrilor familiei;*

*- Pacientele infectate cu virusul hepatitei B trebuie informate asupra dificultăţilor tratamentului în timpul gravidităţii, teratogenităţii unora dintre medicamente (2,3 - 3,4%), posibilităţii transmiterii infecţiei la făt dar şi asupra beneficiilor;*

*- Tratamentul cu pegInterferon este contraindicat la femeia gravidă.*

*- Medicamentele acceptate pentru tratamentul infecţiei la femeia gravidă sunt telbivudina şi tenofovirul. Este preferat tenofovirul datorită profilului de siguranţă în sarcină şi barierei genetice înalte.*

*- La femeile la vârstă fertilă infectate cu virus B dar fără fibroză şi cu valori normale sau uşor crescute ale ALAT şi care doresc să devină gravide, este preferabil ca tratamentul să se facă după naştere (dacă sunt îndeplinite criteriile de tratament al infecţiei cronice VHB).*

*- La cele cu fibroză semnificativă sau avansată (Ciroză)/cu valori oscilante (flares) sau persistent crescute ale ALAT şi care doresc copil se poate face în prealabil tratament cu pegInterferon, dar pe durata tratamentului este necesară contracepţia.*

*- La femeile sub tratament antiviral care rămân gravide în mod neaşteptat, tratamentul trebuie reconsiderat.*

*• Dacă sunt sub tratament cu pegIFN acesta va fi oprit şi tratamentul va fi continuat (mai ales dacă au fibroză semnificativă sau severă) cu tenofovir.*

*• Dacă sunt sub tratament cu adefovir sau entecavir tratamentul va fi schimbat cu tenofovir.*

*• Profilaxia transmiterii infecţiei la făt:*

*• Imunizarea pasivă şi activă a nou-născutului la naştere: imunoglobulină HB şi respectiv vaccinare*

*• Dacă mama este AgHBs pozitivă şi cu viremie înaltă (HBV DNA > 200,000 IU/mL) şi/sau Ag HBs > 4 log 10 UI/ml în săptămâna S24 - 28 se administrează un antiviral (tenofovir) în ultimul trimestru de sarcină plus imunizarea activă şi pasivă a nou-născutului la naştere.*

*• Medicaţia antivirală administrată în scop de prevenire a transmiterii perinatale poate fi întreruptă: imediat dacă mama doreşte să alăpteze sau până la 3 luni după naştere.*

*- Dacă terapia începută anterior este întreruptă în cursul sarcinii sau precoce după naştere se recomandă monitorizarea strictă a valorilor TGP.*

*- Toţi copiii născuţi din mame AgHBs pozitive necesită imunoprofilaxie: imunoglobuline HBV şi vaccinare HBV (în primele 12 ore, la 1 - 2 luni şi la 6 luni după naştere)*

*- Copiii născuţi din mame AgHBs - pozitive vor fi testaţi pentru AgHBs şi Ac anti-HBs la vârsta de 9 - 15 luni.*

***ALGORITM DE MANAGEMENT A INFECŢIEI CU VHB LA GRAVIDE***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| FEMEIE GRAVIDĂ |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| EVALUARE: AgHBs, Anti-HBs, HBc |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| |*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| AgHBs Negativ | | AgHBs POZITIV |*

*| Anti-HBc Negativ | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| AntiHBc Negativ | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| \_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| | Evaluare ADN-VHB |*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Vaccinarea mamelor | |*

*| cu risc de infecţie| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_*

*| în timpul sarcinii | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| \_\_\_\_↓\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_*

*| AND-VHB > | | AND-VHB < |*

*| 2 x 105 UI/ml| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_*

*| Tratamentul mamei cu || administrarea la |*

*| Tenofovir sau || naştere (ziua 1) de|*

*| Telbivudină de la || IgHB şi prima doză |*

*| săptămâna 28 - 30 şi ||\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| administrarea la nn la| |*

*| naştere (ziua 1) de | |*

*| IgHB şi prima doză de | |*

*| vaccin anti-HB | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |*

*| |*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |*

*| Nu este clarificat încă momentul potrivit pentru întreruperea | |*

*| tratamentului postpartum. Se vor lua în considerare riscul | |*

*| potenţial pentru "flare" hepatic, gradul de fibroză, efectele | |*

*| secundare potenţiale şi necesitatea monitorizării. Dacă | |*

*| tratamentul este indicat doar pentru prevenirea infecţiei | |*

*| perinatale, se poate opri postnatal sau până la 12 săptămâni | |*

*| postpartum | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |*

*| |*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_ |*

*| Monitorizare "flare": ALT | |*

*| la 4 săptămâni, timp de | |*

*| 2 - 3 luni | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |*

*| |*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_ |*

*| Supravegherea sugarului |<--------------------|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***12. Medici prescriptori***

*Iniţierea terapiei poate fi făcută doar de medicii din specialitatea gastroenterologie, boli infecţioase, nefrologie (doar pentru pacienţii cu afectare renală consecutivă infecţiei cu virusuri hepatitice), gastroenterologie pediatrică şi pediatrie cu supraspecializare/competenţă/atestat în gastroenterologie pediatrică.*

*În cazul tratamentului cu interferon, prescripţia ulterioară va fi efectuată de către medicul care a iniţiat terapia antivirală sau de către un medic specialist de medicină internă*

*În cazul tratamentului cu analogi nucleotidici/nucleozidici în baza scrisorii medicale emisă de medicul de specialitate, medicul specialist de medicină internă sau medicul de familie pot continua prescrierea, în dozele şi pe durata prevăzută în scrisoarea medicală. Medicul are obligativitatea monitorizării terapiei conform recomandărilor din protocol.*

**#M1**

***Protocol 231lendronate corespunzător poziţiei nr. 21 cod (M003M): OSTEOPOROZA - ACIDUM ALENDRONICUM\*\*; ACIDUM RISEDRONICUM\*\*; ACIDUM ZOLENDRONICUM\*\*; COMBINAŢII (ACIDUM ALENDRONICUM + COLECALCIFEROLUM)\*\*; DENOSUMABUM (Prolia)\*\*; TERIPARATIDUM\*\* (original şi biosimilar)***

*Nota: Pentru DCI Denosumabum (Prolia) şi DCI Teriparatidum există protocoale terapeutice separate şi nu se prescriu în cadrul Programului naţional de boli endocrine - tratamentul medicamentos al pacienţilor cu osteoporoză*

***I. INDICAŢIA TERAPEUTICĂ***

*Osteoporoza este o afecţiune endocrină scheletică, sistemică, silenţioasă şi endemică având următoarele caracteristici conform OMS:*

*- masa osoasă deficitară;*

*- deteriorarea microarhitecturii ţesutului osos;*

*- creşterea gradului de fragilitate, elemente ce induc degradarea calităţii osoase şi creşterea riscului de fractură.*

*Incidenţa fracturilor este de 2 - 4 ori mai mare la femei decât la bărbaţi, estimându-se că una din trei femei care vor atinge vârsta de 50 de ani va suferi o fractură osteoporotică pe perioada de viaţă rămasă, în ultimii ani s-a realizat că osteoporoza la bărbaţi nu este atât de rară precum se credea. De fapt, mai mult de 20% din toate fracturile de şold apar la bărbaţi, iar incidenţa fracturilor vertebrale este de aproximativ jumătate din cea raportată la femei. O treime din fracturile de şold apar la bărbaţi, iar la vârsta de 60 de ani riscul de fracturi la bărbaţi se apropie de cel al femeilor. Datorită impactului medical şi socio-economic al osteoporozei, această boală reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, care se va agrava în viitor, ca urmare a creşterii rapide a populaţiei vârstnice, făcând din tratamentul preventiv şi curativ o preocupare majoră.*

*Importanţa clinică a osteoporozei este dată de apariţia fracturilor de antebraţ, de corp vertebral şi de şold. Cea mai gravă este fractura de şold, ca urmare a morbidităţii sale crescute, a mortalităţii care i se asociază şi a costului ridicat al serviciilor de sănătate. Fracturile vertebrelor, antebraţului şi ale părţii superioare a humerusului stau de asemenea la baza unei morbidităţi considerabile şi, fiind întâlnite mai des decât fracturile de şold, au consecinţe dificile şi de durată asupra calităţii vieţii. Celelalte fracturi sunt la fel de frecvente în cazul osteoporozei, dar sunt mai puţin importante.*

*Factorii de risc pentru fractura osteoporotică includ (dar nu se limitează la) creşterea vârstei, sexul feminin, postmenopauză pentru femei, hipogonadism sau insuficienţă ovariană prematură, greutate corporală scăzută, antecedente de fractură de şold parentală, fond etnic, fractură vertebrală clinică sau morfometrică anterioară, fractură anterioară datorată unui traumatism minim (adică fractură osteoporotică anterioară), artrită reumatoidă, fumat curent, consum de alcool (3 sau mai multe băuturi pe zi), densitate minerală osoasă scăzută (DMO), deficienţă de vitamina D, aport scăzut de calciu, hipercifoză, cădere şi imobilizare.*

*Un alt factor de risc pentru fractura osteoporotică este utilizarea pe termen lung a anumitor medicamente, cele mai frecvent implicate fiind glucocorticoizii, anticoagulantele, anticonvulsivantele, inhibitorii aromatazei, medicamentele chimioterapeutice ale cancerului şi agoniştii hormonilor care eliberează gonadotropina.*

*Osteoporoza este o problemă de sănătate publică în continuă creştere, cu consecinţe majore asupra stării de sănătate a populaţiei vârstnice care are un important impact asupra calităţii vieţii pacienţilor pe de o parte, pe de altă parte impact considerabil social şi economic.*

*Obiectivul real al tratamentului osteoporozei constă în:*

*1. Reducerea riscului de fractură asociate acestei boli*

*2. Îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor diagnosticaţi cu osteoporoză*

*Evaluarea calităţii osoase este foarte importantă pentru stabilirea managementului pacienţilor cu osteoporoză. Datorită faptului că evaluarea determinanţilor acesteia este dificil de realizat în mod curent, cu excepţia markerilor turnoverului osos şi a determinării densităţii minerale osoase, în absenţa unei fracturi de fragilitate în istoricul pacientului, determinarea DMO este cel mai eficient predictor al riscului de fractură, fiind cunoscut ca standard de aur util atât pentru diagnostic, cât şi pentru stabilirea riscului de fractură şi monitorizarea terapiei.*

*Cea mai fiabilă metodă de evaluare a DMO este DXA (absorbţiometria duală cu raze X), Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) a definit osteoporoza exclusiv pe baza scorului T, ca reducerea DMO sub 2,5 deviaţii standard faţă de media adultului tânăr de acelaşi sex.*

***Definiţia OMS a osteoporozei***

*Normal Scor T > -1 DS*

*Osteopenie Scor T între -1 şi -2,5 DS*

*Osteoporoză Scor T </= -2,5 DS*

*Osteoporoza severă Scor T </= -2,5 DS cu fractură de fragilitate*

*sau instalată*

***Stratificarea pacienţilor în funcţie de riscul de fractură*** *- metoda actuală de selectare a pacienţilor pentru intervenţia terapeutică:*

***Risc foarte crescut*** *de fractură au pacienţii cu:*

*- fractură de fragilitate în ultimele 12 luni*

*- fracturi multiple osteoporotice*

*- fracturi de fragilitate la cel puţin 12 luni de la iniţierea unui tratament antiosteoporotic*

*- fracturi de fragilitate în timp ce primesc medicamente care cauzează leziuni scheletice, cum ar fi corticosteroizii pe termen lung*

*- scor T < -3 DS (la nivelul coloanei lombare, şold total sau colul femural; treimea distală a radiusului poate fi luată în calcul în cazuri selectate, când evaluarea densitometrică a regiunilor menţionate nu este posibilă sau este alterată major)*

*- probabilitate foarte mare de fractură în urma evaluării prin FRAX(R) (instrument de evaluare a riscului de fractură accesat pe https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=ro sau https://www.sheffield.ac.ult/FRAX/charts/Chart\_RO\_ost\_wom\_bmd.pdf).*

*Pentru România stratificarea riscului de fractură calculat prin FRAX conform ghidului european este redat în anexa 1.*

***Risc crescut*** *de fractură au următorii pacienţi: femei în postmenopauză sau bărbaţi peste 50 de ani şi unul din următorii factori de risc:*

*- fractură de fragilitate în antecedente*

*- scor T mai mic sau egal cu -2,5 DS*

*- scor T între -1 şi -2,5 DS şi probabilitate mare de fractură prin calcularea FRAX-ului (vezi anexa 1)*

***Risc scăzut*** *de fractură au pacienţii femei în postmenopauză sau bărbaţi peste 50 de ani:*

*- fără fracturi*

*- cu scor T > - 2,5 DS şi probabilitate mică de fractură prin calcularea FRAX-ului (vezi anexa 1).*

***Evaluarea DMO prin DXA trebuie făcută la următoarele categorii de pacienţi:***

*- Toate femeile cu vârsta de 65 de ani sau peste*

*- Toate femeile aflate în postmenopauză:*

*• Cu antecedente de fracturi de fragilitate*

*• Cu osteopenie sau osteoporoză identificată radiografie*

*• În caz de începere sau administrarea terapiei sistemice pe termen lung cu glucocorticoizi (>/= 3 luni)*

*- Alte femei perimenopauzale sau postmenopauzale cu factori de risc pentru osteoporoză dacă se iau în considerare intervenţiile farmacologice:*

*• Greutate corporală redusă (indice de masă corporală < 20 kg/m2)*

*• Terapie sistemică pe termen lung cu glucocorticoizi (>/= 3 luni)*

*• Antecedente familiale de fractură osteoporotică*

*• Menopauză precoce*

*• Fumatul actual*

*• Consumul excesiv de alcool*

*- Osteoporoză secundară*

*- Bărbaţi peste 70 ani*

*Managementul osteoporozei include:*

*- Măsuri generale privind exerciţiul fizic şi prevenţia căderilor*

*- Nutriţie adecvată, cu aport corect proteic; suplimentare cu calciu şi vitamina D; în cazul afectării funcţiei renale (pacienţi peste 65 de ani, IRC moderată sau severă) este recomandat înlocuirea suplimentelor de colecalciferol cu metaboliţi activi ai vitaminei D (alfacalcidol, calcitriol)*

*- Tratament farmacologic.*

***II. CRITERII PENTRU INCLUDEREA UNUI PACIENT ÎN TRATAMENT ANTIOSTEOPOROTIC***

***1. CRITERII DE INCLUDERE***

*a) Pacienţi (femei în postmenopauză sau bărbaţi peste 50 de ani) diagnosticaţi cu osteoporoză: scor T mai mic sau egal cu -2,5 DS*

*b) Pacienţi cu fractură osteoporotică vertebrală sau de şold*

*c) Pacienţi cu scor T între -1 şi -2,5 DS şi fractură de fragilitate la nivelul humerusului (în zona proximală), pelvis, antebraţ*

*d) Pacienţi cu scor T între -1 şi -2,5 DS şi probabilitate mare de fractură majoră osteoporotică (prin calcularea FRAX-ului) peste limita superioară a intervalului de risc echivalent cu prezenţa unei fracturi de fragilitate (calculată prin simulare pe FRAX sau vezi anexa 1 coloana risc crescut).*

***Factorii de risc incluşi în calculatorul FRAX sunt următorii, cu definiţiile aferente (acestea pot fi accesate şi pe pagina FRAX*** *(https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=ro)*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|****Factorii de risc*** *|* ***Caracteristici*** *|*

*|****incluşi în calcularea****| |*

*|****FRAX (WHO)*** *| |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Vârsta | > 40 ani |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Sexul | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| IMC (indice de masă | Calculat în baza înălţimii (cm) şi a greutăţii|*

*| corporală) | corporale (kg) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Istoric familial de | Fractura de şold la unul dintre părinţi |*

*| fractură de şold | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Fractura de | Inclusiv fractura vertebrală la radiografie |*

*| fragilitate în | |*

*| antecedente | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Tratament cu | Terapia anterioară (minim 3 luni) sau actuală |*

*| glucocorticoizi | cu corticosteroizi sistemici >/= 7,5 mg/zi |*

*| | prednison sau echivalent |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Artrita reumatoidă | Diagnostic confirmat |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Fumatul activ | Pacient fumător în prezent |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Consumul de alcool | Mai mult sau egal 3 unităţi pe zi |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Osteoporoza | Pacientul prezintă o afecţiune asociată cu |*

*| secundară | osteoporoza: diabet zaharat tip 1 |*

*| | (insulinodependent), osteogeneza imperfectă, |*

*| | hipertiroidism vechi, netratat, hipogonadism |*

*| | sau menopauză precoce, malnutriţie cronică, |*

*| | malabsorbţie, boala hepatică cronică, |*

*| | tratamentul cu inhibitori de aromatază |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*FRAX(R) estimează o probabilitate la 10 ani de fractură de şold şi osteoporotică majoră (şold, coloană vertebrală, humerus sau antebraţ). Scorul FRAX se va calcula incluzând densitatea minerală osoasă la nivelul şoldului şi factorii de risc clinici în calculatorul disponibil pe pagina de web: https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=ro sau tabelele disponibile pe pagina: https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/charts/Chart\_RO\_ost\_wom\_bmd.pdf*

*Interpretarea scorului FRAX se va face în contextul ţării noastre (anexa 1).*

***Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie*** *pentru iniţierea tratamentului antiosteoporotic (nu mai vechi de 6 luni):*

*- examinare clinică completă*

*- evaluarea factorilor de risc de fractură*

*• Determinarea DMO prin DXA*

*• Determinarea riscului de fractură majoră osteoporotică la 10 ani prin FRAX (https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=ro sau https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/charts/Chart\_RO\_ost\_wom\_bmd.pdf)*

*Interpretarea acestuia se va face în contextul caracteristicilor ţării noastre (vezi anexa 1).*

*- hemoleucograma completă*

*- analize biochimice - calcemie, fosfatemie, proteine totale, enzime hepatice, creatinină, rata filtrării glomerulare, ionogramă sanguină, calciuria, fosfataza alcalină; 25 (OH) vitamina D serică*

*- markerii biochimici ai turnoverului osos în cazuri selectate.*

***Evaluări complementare*** *(nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru iniţierea tratamentului cu agenţi terapeutici antiosteoporotici dacă se suspectează o cauză secundară de osteoporoză prin determinarea în funcţie de caz:*

*- TSH, fT4*

*- Parathormon seric*

*- cortizol liber urinar sau teste adiţionale statice şi dinamice pentru diagnosticul hipercorticismului*

*- LH, FSH, prolactină, estradiol la femeie, testosteron la bărbat*

*- alte teste pentru cauze secundare de osteoporoză*

***2. CRITERII DE EXCLUDERE***

*• Pacienţii cu contraindicaţii sau intoleranţi la tratamentul cu agenţi terapeutici antiosteoporotici - conform RCP pentru fiecare agent terapeutic anti-osteoporotic.*

*• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

***III. TRATAMENT***

*Tratamentele farmacologice pentru osteoporoză includ:*

*-* ***Bifosfonaţi:*** *alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronat*

*-* ***Hormoni peptidici:*** *teriparatid, calcitonină (recomandată doar pentru controlul durerii în fractura osteoporotică recentă)*

*-* ***Estrogeni*** *(sub formă de terapie hormonală de menopauză), tibolon (STEAR, pentru femeile aflate în postmenopauză), raloxifen (SERM, pentru femeile aflate în postmenopauză)*

*-* ***Anticorpi monoclonali:*** *Denosumab (Prolia)*

*Calciul din dietă şi suplimentar, precum şi vitamina D sunt, de asemenea, utilizate pentru tratament.*

***Terapii antirezorbtive:*** *bifosfonaţii, denosumab (Prolia), estrogenii, STEAR, SERM*

***Terapie anabolică:*** *teriparatidul*

***Teriparatidul şi denosumabul (Prolia) se vor administra conform protocoalelor terapeutice aprobate.***

***Schema de administrare*** *este specifică fiecărui produs în parte conform recomandărilor medicale, în funcţie de stratificarea gradului de risc de fractură (adaptat după Kanis JA, Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2020 Jan;31(1):1 - 12).*

***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

***| | Risc scăzut | Risc crescut | Risc foarte crescut |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

*|* ***Măsuri*** *| Optimizarea | Optimizarea | Optimizarea |*

*|* ***dietetice,*** *| statusului | statusului | statusului calciului |*

*|* ***calciu,*** *| calciului şi | calciului şi | şi vitaminei D |*

*|* ***235lendro D****| vitaminei D | vitaminei D | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Exerciţii*** *| Exerciţii | Exerciţii | Exerciţii fizice |*

*|* ***fizice*** *| fizice adecvate| fizice | adecvate şi |*

*| | | adecvate şi | prevenirea căderilor |*

*| | | prevenirea | |*

*| | | căderilor | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Tratament*** *| Modificări ale | Terapie | Terapie antirezorbtivă|*

*| | stilului de | antirezorbtivă| (denosumab (Prolia)\*1,|*

*| | viaţă | (bifosfonaţi, | zoledronat, |*

*| | Se poate lua în| denosumab | 235lendronate, |*

*| | calcul terapia | (Prolia)\*1) | risedronat)/ |*

*| | hormonală de | | Terapie anabolică |*

*| | menopauză, | | (teriparatidul\*1) |*

*| | STEAR sau SERM | | urmată de |*

*| | | | antirezorbtiv osos |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*1 Denosumab (Prolia) şi teriparatid se prescriu conform protocoalelor specifice.*

***IV. CONTRAINDICAŢII***

*A se consulta rezumatul caracteristicilor produsului pentru fiecare agent terapeutic parte din arsenalul farmacologic al osteoporozei.*

***V. ATENŢIONĂRI ŞI PRECAUŢII***

***Osteonecroza de mandibulă*** *(ONM) definită ca prezenţa osului expus în regiunea maxilo-facială care nu s-a vindecat în decurs de 8 săptămâni după identificarea de către un profesionist din domeniul sănătăţii.*

*Factorii de risc includ afecţiuni patologice dentare, invazive, proceduri dentare şi igienă dentară deficitară. Un examen oral trebuie făcut la pacienţii care sunt luaţi în considerare pentru tratament cu agenţi anti-rezorbtivi (bifosfonaţi, denosumab).*

***Fractura atipică de femur*** *(FAF) definită ca fractura subtrohanteriană, eveniment care pare a fi asociat cu utilizarea bifosfonaţilor pe termen lung, (terapie > 5 ani)*

*Este important de menţionat că numărul de fracturi care sunt prevenite prin tratamentul antirezorbtiv depăşeşte cu mult riscul de ONM sau FAF.*

*După o terapie de peste 3 - 5 ani cu bifosfonaţi, pacientul este re-evaluat privind riscul său de fractură. Dacă acesta este scăzut se poate recomanda o pauză de tratament, cu re-evaluare anuală a pacientului, pentru a verifica posibila scădere a masei osoase şi creşterea riscului de fractură, situaţie în care se recomandă reluarea terapiei antiosteoporotice. Dacă riscul de fractură rămâne crescut, se recomandă înlocuirea cu un alt agent terapeutic anti-osteoporotic.*

*Durata totală maximă a tratamentului cu teriparatid trebuie să fie de 24 luni.*

*Tratamentul de 24 luni cu teriparatid nu trebuie repetat de-a lungul vieţii unui pacient.*

*După încetarea tratamentului cu teriparatid, este recomandată terapie cu un agent antirezorbtiv, cum ar fi denosumab, bifosfonaţi, sau raloxifen, pentru a preveni pierderea masei osoase şi a eficacităţii anti-fracturare (vezi protocolul specific cu Teriparatid).*

*Dacă tratamentul cu denosumab este întrerupt, pacienţii trebuie trecuţi pe o terapie antirezorbtivă alternativă (vezi protocolul specific Denosumab).*

***VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI***

*Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor iniţiaţi pe tratament cu agenţi terapeutici antiosteoporotici în cadrul programul naţional de boli endocrine - vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog.*

*Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):*

*-* ***evaluare DXA la 1 - 2 ani*** *sau în funcţie de decizia medicului curant, de preferat pe acelaşi aparat*

*- analize biochimice - calcemie, fosfatemie, proteine totale, enzime hepatice, creatinină, ionogramă sanguină, calciuria, fosfataza alcalină la 6 luni*

*Diagnosticul şi urmărirea evoluţiei pacienţilor cu osteoporoză se face numai prin* ***DXA****, (densitometria osoasă cu ultrasunete nu constituie un criteriu de diagnostic al osteoporozei, deci de introducere în program, fiind doar o investigaţie de screening, care poate orienta către riscul de fractură).*

*Serviciile de urmărire şi tratament multidisciplinare (denumite în continuare Fracture Liaison Services - FLS) sunt programe de coordonare a osteoporozei şi programe de îngrijire, care oferă un sistem de evaluare şi gestionare a femeilor şi bărbaţilor în vârstă care au suferit o fractură de fragilitate. Aceste centre de expertiză trebuie să se formeze şi în România, deoarece majoritatea pacienţilor care prezintă fracturi de fragilitate nu beneficiază de o evaluare şi tratament adecvat; aceste centre specializate abordează într-un mod sistematic şi integral: identificarea cazurilor, evaluarea riscului de fracturi suplimentare şi necesitatea unui tratament. Un coordonator dedicat trebuie să lucreze îndeaproape cu pacientul, medicul de asistenţă primară, departamentul de ortopedie şi traumatologie, specialistul endocrinolog, reumatolog, etc.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Cazualitate, internări |*

*| şi ambulatoriu |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Identificarea |*

*| pacienţilor cu fracturi |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Evaluare FLS |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| | | |*

*\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_|\_\_\_\_*

*| Evaluarea | | Program de | | Intervenţii | | Educaţie |*

*| riscului | | exerciţii | | specific | | |*

*| de cădere\* | | fizice | | osului | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Recomandarea planului de management pentru medici de familie |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***VII. CRITERII PENTRU SCHIMBAREA AGENTULUI TERAPEUTIC***

*În condiţiile ineficienţei terapeutice definite ca:*

*- apariţia unei fracturi de fragilitate după cel puţin un an de tratament*

*- scor T mai mic comparativ cu cel iniţial, cu pierdere de masă osoasă de cel puţin 5% la coloana vertebrală lombară şi respectiv 4% la nivelul colului femural documentată prin evaluări seriate DXA ale densităţii minerale osoase (pierderi mai mari decât LSC - least significant changes - modificările minime semnificative pe situsurile scheletale respective)*

*se va schimba produsul, condiţie valabilă pentru oricare din preparatele medicamentoase antiosteoporotice.*

*Întreruperea tratamentului în cazul unor reacţii adverse sau ameliorării semnificative a riscului de fractură se va face la recomandarea medicului endocrinolog, ţinând cont de întreaga conduită de tratament urmată de fiecare pacient.*

*În cazul unei complianţe scăzute la tratament se va recomanda un alt agent terapeutic anti-osteoporotic.*

***IX. MEDICI PRESCRIPTORI***

*Iniţierea şi continuarea tratamentului pentru pacienţii înrolaţi în Programul naţional de boli endocrine se face de către medici cu specialitatea endocrinologie din unităţile de specialitate prin care se derulează acest program. Pentru acidum alendronicum, acidum risedronicum şi combinaţii (acidum alendronicum + colecalciferolum) care se pot prescrie şi pe sublista B din anexa la HG nr. 720/2008 republicată cu modificările şi completările ulterioare, medicii de familie pot continua tratamentul pe bază de recomandare medicală (în baza scrisorii medicale), situaţie în care pacientul* ***nu mai beneficiază de aceste medicamente în cadrul Programului naţional de boli endocrine****.*

*1. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF).* ***European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women.*** *Osteoporos Int. 2019 Jan; 30(1): 3 - 44.*

*2. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, Harris ST, Hurley DL, Kelly J, Lewiecki EM, Pessah-Pollack R, McClung M, Wimalawansa SJ, Watts NB. American Association Of Clinical Endocrinologists/American College Of Endocrinology Clinical Practice Guidelines For The Diagnosis And Treatment Of Postmenopausal Osteoporosis - 2020 Update. Endocr Pract. 2020 May; 26(Suppl 1): 1 - 46,*

*3. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society\* Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2019 May 1; 104(5): 1595 - 1622.*

**#M1**

ANEXA 1

*Figura 5Lex*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*PROBABILITATE CRESCUTĂ | |*

*DE FRACTURĂ BAZATĂ PE | |*

***Categoria de*** *FRAX | |*

***vârstă*** *(ani) (riscul calculat pentru | |*

*fractura majoră | |*

*osteoporotică este mai | |*

*mare sau egal cu valoarea | |*

*categoriei de vârstă) | |*

***50 - 54 5,8*** *| |*

***55 - 60 7,1*** *| |*

***60 - 64 8,7*** *| |*

***65 - 69 10*** *| |*

***70 - 74 12*** *| |*

***75 - 79 13*** *| |*

***80 - 84 14*** *| |*

***peste 85 12*** *|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 22, cod (N025G): DUREREA NEUROPATĂ**

Tratamentul durerii neuropate este unul complex care asociază atât tratament medicamentos cât şi non-medicamentos.

În funcţie de etiologia durerii neuropate, se pot utiliza mai multe clase de medicamente după cum urmează:

**1. Polineuropatia dureroasă (cea mai frecventă cauză fiind polineuropatia diabetică):**

a. Medicamentele cu dovezi de eficacitate sunt reprezentate de antidepresivele triciclice, duloxetinum, venlafaxinum, gabapentinum, pregabalinum, derivaţi opioizi puternici şi tramadolu (clasa I, nivel A de evidenţe)

b. Medicaţia trebuie iniţiată cu doze mici crescătoare şi ajustată în funcţie de toleranţa/comorbidităţile pacientului şi de eficacitatea clinică a tratamentului

- **De primă intenţie se recomandă antidepresive triciclice sau anticonvulsivante de tipul gabapentinum/pregabalinum (nivel A de evidenţe)**

- **Duloxetinum şi venlafaxinum sunt recomandate ca linia a doua de tratament dar sunt preferate în cazul pacienţilor cu afecţiuni cardiace**

- **Derivaţii opioizi puternici şi lamotrigina sunt indicaţi ca medicaţie de linia a doua/a treia (nivel B)**

c. În cazul polineuropatiei din infecţia HIV, nu există dovezi cu privire la eficacitatea vreunui tratament

**2. Nevralgia postherpetică:**

a. Medicaţie de linia 1 (nivel A de evidenţe)

- **Antidepresive triciclice**

- **Pregabalinum**

- **Gabapentinum**

- **Lidocaina topic**

b. Medicaţie de linia a 2-a:

- **Opioizi puternici**

**3. Nevralgia idiopatică de trigemen:**

a. Medicaţie de linia 1:

- **cu doze între 200 - 1200 mg/zi (nivel A de evidenţe)**

- **Oxcarbazepina cu doze între 600 şi 1800 mg/zi (nivel B de evidenţe)**

b. Medicaţia de linia a 2-a:

- **Baclofen**

- **Lamotrigina**

c. Având în vedere caracterul cronic recurent al atacurilor dureroase, trebuie ca pacientul să-şi adapteze doza de medicamente la frecvenţa crizelor

d. La pacienţii la care tratamentul medicamentos nu dă rezultate trebuie avut în vedere şi tratamentul chirurgical

**4. Durerea de cauză centrală:**

a. Reprezintă durerea cauzată de o leziune la nivel SNC

b. Ea poate să apară după un AVC, traumatism spinal, scleroză multiplă sau alte etiologii

c. Tratamentul trebuie bazat pe principiile generale ale tratamentului din durerea neuropată periferică şi pe profilul de siguranţă al medicamentului

- Medicaţia de linia 1:

• În durerea după AVC sau traumatism spinal şi în scleroza multiplă se recomandă **pregabalinum, gabapentinum sau antidepresive triciclice** (nivel B de evidenţe)

- Medicaţia de linia a 2-a:

• **Lamotriginum** (nivel B de evidenţe)

**5. În alte afecţiuni dureroase neuropatice:**

a. Infiltrarea neoplazică

b. Durerea posttraumatică sau postchirurgicală:

c. Sindromul membrului fantomă

d. Sindromul Guillain-Barre

e. Durerea neuropată de cauze multiple

- În toate aceste afecţiuni se recomandă utilizarea de antidepresive triciclice sau pregabalinum sau gabapentinum sau carbamazepinum în concordanţă cu toleranţa şi eficacitatea clinică (nivel I şi II de evidenţe)

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 23, cod (N030C): DUREREA CRONICĂ DIN CANCER**

NOTĂ:

Pentru toate aserţiunile de mai jos sunt precizate în paranteză nivelele de evidenţă (A - D) conform definiţiilor Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.

**EVALUAREA DURERII LA PACIENŢII CU CANCER:**

1. Înaintea iniţierii tratamentului trebuie efectuată o evaluare atentă a durerii, pentru a determina tipul şi intensitatea acesteia, precum şi efectul ei asupra pacientului pe toate planurile (evaluarea durerii totale). (A)

2. Evaluarea durerii efectuată de către pacient trebuie să primeze. (B)

3. Pentru un control eficient al durerii trebuie evaluate toate dimensiunile acesteia (fizică, funcţională, psihosocială şi spirituală). (C)

4. Trebuie efectuată şi o evaluare completă a stării psihologice şi a condiţiei sociale. Aceasta trebuie să includă evaluarea anxietăţii şi, mai ales, a depresiei, precum şi a concepţiilor pacientului despre durere. (B)

5. Severitatea durerii şi efectul negativ al durerii asupra pacientului trebuie diferenţiate şi fiecare trebuie tratat optim. (B)

6. Evaluarea continuă a durerii trebuie efectuată folosind un instrument simplu, cum ar fi scala numerică sau cea analog-vizuală. (B)

7. Durerea severă apărută brusc la pacienţii cu cancer trebuie recunoscută de toţi medicii ca fiind o urgenţă medicală şi trebuie evaluată şi tratată fără întârziere. (C)

8. De asemenea, trebuie evaluate concepţiile pacientului şi ale familiei acestuia despre durere. (C)

**PRINCIPIILE MANAGEMENTULUI DURERII LA PACIENŢII CU CANCER:**

1. Pacienţilor trebuie să le fie oferite informaţii şi instrucţiuni referitoare la durere şi managementul acesteia şi trebuie încurajaţi să ia parte activ la terapia durerii lor. (A)

2. Principiile de tratament din programul OMS de control al durerii din cancer trebuie să fie ghidul de referinţă pentru terapia durerii la pacienţii oncologici. (B)

3. Această strategie terapeutică (OMS) trebuie să constituie standardul la care trebuie să se raporteze noile tratamente pentru durere care se află în cercetare. (B)

4. Pentru a se utiliza eficient scara analgezică OMS, analgezicele trebuie selectate în funcţie de evaluarea iniţială, iar doza trebuie titrată potrivit concluziilor reevaluării regulate a răspunsului la tratament. (B)

5. Tratamentul antialgic trebuie să înceapă cu medicamentele de pe treapta scării analgezice OMS corespunzătoare severităţii durerii. (B)

6. Prescrierea analgeziei iniţiale trebuie întotdeauna ajustată în funcţie de modificările apărute în severitatea durerii. (B)

7. Dacă durerea devine mai severă şi nu este controlată cu medicaţia corespunzătoare unei anumite trepte, trebuie prescrisă medicaţia corespunzătoare treptei următoare pe scara analgezică OMS. Nu se recomandă prescrierea unui alt analgezic de aceeaşi potenţă (de pe aceeaşi treaptă a scării OMS). (B)

8. La toţi pacienţii cu durere oncologică moderată sau severă, indiferent de etiologie, trebuie încercată analgezia opioidă. (B)

9. Medicaţia analgezică pentru o durere continuă trebuie prescrisă regulat şi profilactic, nu "la nevoie". (C)

**ALEGEREA ANALGEZICELOR PENTRU DUREREA ONCOLOGICĂ**

• **TREAPTA ANALGEZICĂ OMS I: DURERE UŞOARĂ**

1. Pacienţii cu durere uşoară trebuie trataţi cu un antiinflamator nesteroidian sau cu paracetamol.

Alegerea preparatului trebuie individualizată. (A)

2. La pacienţii care primesc un antiinflamator nesteroidian şi au risc de efecte secundare gastrointestinale se va asocia omeprazol 20 mg/zi sau misoprostol 200 mcg de 2 - 3 ori/zi. (A)

3. La pacienţii care primesc un antiinflamator nesteroidian şi prezintă efecte secundare gastrointestinale, dar necesită continuarea tratamentului, se va asocia omeprazol 20 mg/zi. (A)

• **TREAPTA ANALGEZICĂ OMS II: DURERE UŞOARĂ PÂNĂ LA MODERATĂ**

1. Pacienţii cu durere uşoară până la moderată trebuie trataţi cu codeină, dihidrocodeină sau tramadol PLUS paracetamol sau un antiinflamator nesteroidian. (B)

2. Dacă efectul opioidului pentru durerea uşoară până la moderată (opioid slab) la doză optimă nu este adecvat, nu va fi schimbat pe un alt opioid slab, ci se va avansa pe treapta III a scării analgezice. (C)

3. Analgezicele combinate, conţinând doze subterapeutice de opioide slabe, nu ar trebui utilizate pentru controlul durerii la pacienţii cu cancer. (C)

• **TREAPTA ANALGEZICĂ OMS III: DURERE MODERATĂ PÂNĂ LA SEVERĂ**

1. Morfina este opioidul de primă alegere pentru tratamentul durerii de intensitate moderată până la severă la pacienţii cu cancer. (B)

2. Calea de administrare orală este cea mai recomandată şi trebuie utilizată oricând este posibil. (C)

3. Opioidele alternative trebuie luate în considerare în cazul în care titrarea dozei de morfină este limitată de efectele adverse ale acesteia. (B)

**UTILIZAREA OPIOIDELOR ÎN TRATAMENTUL DURERII ONCOLOGICE DE INTENSITATE MODERATĂ PÂNĂ LA SEVERĂ**

**INIŢIEREA ŞI TITRAREA MORFINEI ADMINISTRATE PE CALE ORALĂ**

1. Doza de opioid trebuie titrată în aşa fel încât să asigure analgezie maximă cu minimum de efecte secundare pentru fiecare pacient în parte. (B)

2. Oricând este posibil, titrarea se va efectua folosind preparate de morfină cu eliberare imediată. (C)

3. Preparatele de morfină cu eliberare imediată trebuie administrate la 4 - 6 ore pentru a menţine nivele analgezice constante. (C)

4. Când se iniţiază tratamentul opioid cu preparate de morfină orală cu eliberare imediată, se va începe cu 5 - 10 mg la 4 - 6 ore, dacă nu există contraindicaţii.

**ANALGEZIA PENTRU DUREREA INCIDENTĂ (DUREREA BREAKTHROUGH)**

1. Toţi pacienţii trataţi cu opioide pentru durere moderată până la severă trebuie să aibă acces la analgezie pentru durerea incidentă, cel mai frecvent sub forma preparatelor de morfină cu eliberare imediată. (C)

2. Doza de analgezic pentru durerea incidentă (durerea breakthrough) trebuie să fie de 1/6 din doza totală zilnică de morfină orală. (C)

3. Analgezia pentru durerea incidentă poate fi administrată oricând, asociat analgeziei regulate, dacă pacientul are durere. (C)

**CONVERSIA ÎN PREPARATE CU ELIBERARE CONTROLATĂ**

1. Odată ce controlul durerii este obţinut cu preparate de morfină cu eliberare imediată trebuie luată în considerare conversia la aceeaşi doză de morfină, administrată sub formă de preparate cu eliberare controlată. (A)

2. Când se realizează conversia, se administrează prima doză de morfină cu eliberare controlată la ora următoarei doze de morfină cu eliberare imediată, după care se întrerupe administrarea morfinei cu eliberare imediată. (B)

**EFECTE SECUNDARE, TOXICITATE, TOLERANŢĂ ŞI DEPENDENŢĂ**

1. La toţi pacienţii trataţi cu opioide trebuie prescris un tratament profilactic regulat cu laxative, care trebuie să combine un laxativ stimulant cu unul de înmuiere. (B)

2. Toxicitatea opioidelor trebuie combătută prin reducerea dozei de opioid, menţinerea unei hidratări adecvate şi tratamentul agitaţiei/confuziei cu haloperidol 1,5 - 3 mg oral sau subcutanat (această doză poate fi repetată la interval de 1 oră în situaţii acute). (C)

3. Iniţierea analgeziei opioide nu trebuie amânată din considerentul toleranţei farmacologice, pentru că acest fenomen nu apare în practica clinică. (B)

4. Iniţierea analgeziei opioide nu trebuie amânată din considerentul temerilor nefondate legate de dependenţa psihologică. (C)

5. Pacienţii trebuie asiguraţi că nu vor deveni dependenţi psihologic de analgezicele opioide din tratamentul pe care-l primesc. (B)

**ADMINISTRAREA PARENTERALĂ**

1. La pacienţii care necesită opioid parenteral este de ales calea subcutanată. (B)

2. Pentru a calcula doza zilnică necesară de morfină subcutanată se va diviza doza zilnică orală de morfină cu 2 sau 3. (C)

3. Nu trebuie uitată doza de morfină subcutanată pentru durerea incidentă, care trebuie să fie 1/6 din doza zilnică de morfină subcutanată. (C)

4. Informaţii detaliate legate de stabilitatea şi compatibilitatea în perfuzie a medicamentelor frecvent utilizate în perfuziile continue subcutanate trebuie să fie disponibile pentru personalul medical care prepară aceste perfuzii. (C)

5. Tot personalul medical care utilizează seringi automate sau administrează perfuzii continue subcutanate trebuie să aibă competenţa de a efectua aceste manopere. (C)

**OPIOIDE ALTERNATIVE**

1. Opioidele alternative pot fi utilizate la pacienţii cu durere opioid-responsivă care prezintă efecte secundare intolerabile la administrarea morfinei. (B)

2. Fentanylul transdermic este un analgezic eficient în durerea severă şi poate fi utilizat la pacienţii cu durere stabilă ca alternativă la morfină, precum şi în cazul imposibilităţii utilizării căii de administrare orale. (B)

3. Oxicodona este o alternativă la pacienţii care nu tolerează morfina. (B)

4. Hidromorfonul este o alternativă utilă în cazul toleranţei dificile la morfină sau la pacienţii cu disfuncţii cognitive induse de morfină. (B)

**CO-ANALGETICELE**

1. La pacienţii cu durere neuropată trebuie asociat un antidepresiv (preferabil triciclic) şi/sau un anticonvulsivant (preferabil gabapentin sau carbamazepină). (A)

2. La pacienţii cu hipertensiune intracraniană, durere osoasă severă, infiltrare sau compresiune nervoasă, compresiune medulară, durere hepatică capsulară sau edeme localizate sau infiltrare de părţi moi trebuie încercată corticoterapia cu doze mari de dexametazon (dacă nu sunt contraindicaţii). (C)

**TERAPIA ONCOLOGICĂ SPECIFICĂ**

1. Hormonoterapia trebuie încercată la toate cazurile netratate de cancer de prostată cu metastaze osoase dureroase. (C)

2. Radioterapia este o opţiune terapeutică valoroasă pentru metastazele osoase dureroase. (C)

3. Pentru metastazele cerebrale care induc cefalee, se recomandă asocierea de corticoterapie în doze mari şi radioterapie paleativă pe cutia craniană. (C)

4. Bisfosfonaţii trebuie să facă parte din tratamentul tuturor pacienţilor cu mielom multiplu. (A)

5. Bisfosfonaţii trebuie să facă parte din terapia pacienţilor cu cancer mamar şi metastaze osoase dureroase. (A)

**MANOPERE INTERVENŢIONALE PENTRU TRATAMENTUL DURERII ONCOLOGICE**

1. La pacienţii cu durere în etajul abdominal superior, mai ales la cei cu cancer pancreatic, există alternativa blocului neurolitic de plex celiac. (A)

2. La pacienţii la care durerea nu poate fi controlată prin alte mijloace se impune evaluarea în vederea unei manopere intervenţionale în vederea realizării analgeziei. (C)

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 24, cod (NG01G): TERAPIA MEDICAMENTOASĂ CRONICĂ A EPILEPSIEI**

**Principii terapeutice generale:**

1. Prima criză epileptică nu se tratează decât dacă:

- se însoţeşte de modificări EEG caracteristice;

- exista în antecedentele personale recente crize epileptice de alt tip decât cel actual;

- criza însoţeşte o leziune cerebrală definită obiectivabilă (imagistic sau prin altă metodă);

- criza face parte din tabloul clinic al unui sindrom epileptic.

2. Tratamentul cronic al epilepsiei se face de regulă, cu un singur medicament antiepileptic din categoria celor indicate pentru tipul de criză respectiv (v. mai jos), administrat în doze optime (care pot urca până la doza maximă recomandată a acelui medicament sau doza maximă tolerată - care poate fi mai mică decât doza maximă recomandată);

3. Dacă la primul medicament utilizat dintre cele recomandate crizele nu sunt complet controlate (în condiţiile de la punctul 2), se va schimba tratamentul cu un alt medicament dintre cele recomandate pentru tipul de criză respectiv, de asemenea **în terapie monodrog**, după aceleaşi principii ca cele de mai sus;

4. Dacă nici la al doilea medicament nu se obţine un răspuns terapeutic optim, se poate trece fie la terapie monodrog cu un al treilea medicament recomandabil fie la o **asociere de două medicamente**, dintre asocierile recomandate pentru tipul de criză respectiv, fiind foarte puţin probabil că se va obţine un răspuns bun la încercări ulterioare de terapie monodrog, dacă diagnosticul a fost corect şi dacă treptele de terapie de mai sus au fost corect realizate;

5. Dacă răspunsul terapeutic la o asociere de 2 medicamente antiepileptice corect alese continuă să nu fie satisfăcător, pacientul trebuie spitalizat într-o clinică universitară de neurologie sau un centru specializat în epilepsie pentru reevaluare diagnostică şi terapeutică, unde se poate opta pentru: un alt medicament în terapie monodrog, o altă asociere de 2 medicamente sau **în mod cu totul excepţional şi bine argumentat ştiinţific de 3 medicamente antiepileptice**, tratament neurochirurgical, stimulare vagală sau altă metodă alternativă sau asociată terapiei medicamentoase.

**Medicamente recomandate pentru principalele tipuri de epilepsie la adult:**

**1. Crizele focale/parţiale:**

- linia I: CARBAMAZEPINA, VALPROATUL

- linia II: FENITOINA, OXCARBAZEPINA, LEVETIRACETAM, LAMOTRIGINA, TOPIRAMATUL, GABAPENTINA

- linia III: PREGABALINA (de asociere)

- asocieri:

• CARBAMAZEPINA + VALPROAT

• VALPROAT + LAMOTRIGINA

• CARBAMAZEPINA + LAMOTRIGINA

• CARBAMAZEPINA + TOPIRAMAT

• VALPROAT + TOPIRAMAT

• CARBAMAZEPINA/VALPROAT + PREGABALINA/GABAPENTINA

• CARBAMAZEPINA/VALPROAT + LEVETIRACETAM

**2. Crize generalizate:**

a. ABSENTE:

- linia I: VALPROAT sau ETHOSUXIMIDA

- linia II: LAMOTRIGINA sau TOPIRAMAT

- linia III: LEVETIRACETAM

- asocieri câte 2 între cele de mai sus

b. MIOCLONICE:

- linia I: VALPROAT

- linia II: LEVETIRACETAM, TOPIRAMAT

- linia III: CLONAZEPAM,

- asocieri câte 2 între cele de mai sus

c. TONICO-CLONICE:

- linia I: VALPROAT, LAMOTRIGINA

- linia II: LEVETIRACETAM, CARBAMAZEPINA, TOPIRAMAT, FENITOINA

- linia III: OXCARBAZEPINA, GABAPENTINA, FENOBARBITAL

- asocieri:

• VALPROAT + oricare altul dintre cele de mai sus

• LEVETIRACETAM + oricare altul dintre cele de mai sus

**#M13**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 25 cod (R03DX05-UCS): URTICARIE CRONICĂ SPONTANĂ - TERAPIE BIOLOGICĂ***

***I. Urticarie cronică spontană - generalităţi***

*Urticaria cronică spontană este definită ca fiind o afecţiune cutaneo-mucoasă caracterizată prin apariţia spontană a papulelor/plăcilor eritemato-edematoase sau/şi a angioedemului, zilnic sau aproape zilnic timp de cel puţin 6 săptămâni, din cauze cunoscute sau necunoscute. Prevalenţa bolii se estimează la 0,5 - 1% din populaţia generală.*

*Clasificare*

*Urticaria cronică spontană poate fi clasificată în funcţie de mecanismul de producere în urticarie cronică spontană cu mecanism alergic, sau cu mecanism autoimun de tip I (autoalergic) sau IIb.*

***II. Diagnostic***

*a. Examenul clinic evidenţiază apariţia spontană a unor papule urticariene, eritemato-edematoase care prezintă un caracter fugace şi migrator având o persistenţă de până la 24 de ore. Acestea apar zilnic sau aproape zilnic şi persistă cel puţin 6 săptămâni. Papulele sunt însoţite de prurit. Un rol foarte important îl constituie o anamneză amănunţită.*

*b. Evaluarea severităţii bolii şi a eficacităţii terapeutice se face utilizând scoruri specifice. Cel mai utilizat scor este UAS7 (anexa 1). UAS sau Scorul de Activitate Urticariană (Urticaria Activity Score) este un chestionar care se completează zilnic dimineaţa şi seara timp de şapte zile. La finalul celor 7 zile se face media aritmetică şi se obţine o evaluare a severităţii bolii scorul variind între 0 - 42 (anexa 1). Alte scoruri mai puţin utilizate în practica zilnică (mai mult în cercetare) sunt AAS (Angioedema Activity Score), UCT (Urticaria Control Test) sau AECT (Angioedema Control Test).*

*c. Calitatea vieţii pacientului cu Urticarie cronică spontană se evaluează pe baza scorului DLQI la adulţi respectiv cDLQI pentru copii şi adolescenţi (anexa 2). În scopuri ştiinţifice se mai utilizează şi alte chestionare cum ar fi CU-Q2oL sau AEQoL.*

*d. Pentru iniţierea şi monitorizarea terapeutică în cazul folosirii terapiei biologice sunt necesare investigaţii pentru eventuale reacţii adverse sau complicaţii conform Fişei de evaluare şi monitorizare a pacientului cu urticarie cronică spontană aflat în tratament cu agent biologic (anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, ASAT, ALAT, CRP, IgE seric total şi anticorpii IgG anti-TPO (ATPO). La iniţierea terapiei biologice pacientul va prezenta adeverinţă de la medicul de familie cu bolile cronice pentru care acesta este în evidenţă. Pe baza rezultatelor obţinute la aceste evaluări, a simptomelor sau a comorbidităţilor cunoscute, pot fi solicitate teste de diagnostic suplimentare după cum este indicat.*

***III. Tratament***

*Urticaria cronică spontană este o afecţiune care afectează semnificativ calitatea vieţii pacientului. În conformitate cu ghidurile terapeutice se recomandă intervenţia cât mai rapidă cu tratament adecvat. În prezent pacienţii pot utiliza terapii sistemice convenţionale şi/sau terapii biologice.*

***Tratamentul convenţional sistemic***

*Tratamentul convenţional sistemic constă în administrarea de antihistaminice H1 nesedative de generaţia a doua. Conform ghidurilor actuale acest tratament se recomandă a fi evaluat după 2 - 4 săptămâni. Se începe cu doza uzuală dar dacă se constată că nu se obţine un răspuns satisfăcător se poate creşte până la de 4 ori doza.*

***Tratamentul biologic***

*Omalizumab - este un anticorp monoclonal umanizat produs prin tehnologie de recombinare a ADN-ului pe o linie de celule mamifere din ovar de hamster chinezesc.*

*Omalizumab este indicat ca tratament adjuvant al urticariei cronice spontane la pacienţi adulţi şi adolescenţi (12 - 17 ani) cu răspuns neadecvat la tratamentul cu antihistaminice H1 nesedative de generaţia a doua, administrat până la 4 ori doza recomandată, timp de 2 - 4 săptămâni.*

*Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, ce face obiectul unui contract cost volum, se codifică la prescriere prin codul 606 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.)*

*Doza recomandată este de 300 mg cu administrare subcutanată la intervale de 4 săptămâni timp de 6 luni de zile, când se evaluează răspunsul la tratament. Se consideră pacienţi respondenţi cei la care după 6 luni de tratament s-a obţinut un scor UAS7 < 16 dar nu a ajuns la valoarea 0 şi o scădere a scorului DLQI cu cel puţin 5 puncte faţă de momentul iniţial. La aceşti pacienţi, medicul poate decide continuarea terapiei, cu evaluare periodică la 6 luni. Evaluarea va fi atât pentru eficacitate cât şi pentru siguranţă.*

*Întreruperea tratamentului cu Omalizumab se poate lua în considerarea atât la pacienţii non-respondenţi (UAS7 >/= 16) după primele 6 luni de tratament cât şi la cei complet respondenţi (UAS7 = 0 susţinut pe o perioadă de timp de >/= 8 săptămâni).*

*Omalizumab se administrează injectabil subcutanat recomandat în două locuri de injectare, la nivelul coapsei sau abdomenului, cu evitarea zonei circulare cu o rază de 5 cm situată periombilical. Dacă injecţia este administrată de o altă persoană, poate fi şi în regiunea superioară a braţului.*

*Administrarea medicamentului se face sub supraveghere medicală minim 30 minute pentru primele 3 doze. Ulterior, dacă medicul stabileşte că acest lucru este adecvat, pacienţii fără antecedente cunoscute de anafilaxie îşi pot autoadministra omalizumab sau medicamentul le poate fi administrat de către un aparţinător. Pacientul sau aparţinătorul trebuie să fie instruit anterior cu privire la tehnica corectă de injectare şi la recunoaşterea primelor semne şi simptome ale reacţiilor adverse.*

*În situaţiile în care se impune întreruperea temporară a terapiei biologice tratamentul poate fi reluat după avizul de specialitate de către medicul alergolog sau dermatolog cu respectarea protocolului.*

*După întreruperea tratamentului (UAS7 >/= 16 sau UAS7 = 0 susţinut pe o perioadă de timp de >/= 8 săptămâni), după minimum 6 luni de tratament, în situaţia reapariţiei leziunilor urticariene, se vor lua în considerare toate criteriile de re-iniţiere a tratamentului biologic cu omalizumab (pacienţi adulţi pct. 4, adolescenţi 12 - 17 ani pct. 5).*

***IV. Criterii de includere în tratamentul cu agenţi biologici pentru pacienţii adulţi***

*Criterii de eligibilitate ale pacienţilor adulţi pentru tratamentul cu agenţi biologici:*

*• Diagnostic de Urticarie cronică spontană*

*şi*

*• Scorul UAS7 >/= 16 şi minim 2 episoade de angioedem sau UAS7 >/= 28*

*şi*

*• DLQI >/= 10*

*şi*

*• Pacient eligibil pentru terapia biologică*

*şi*

*• Eşecul, intoleranţa sau contraindicaţia terapiei clasice sistemice după cum urmează: îndeplinirea a cel puţin unul din următoarele criterii:*

*- răspuns neadecvat la tratamentul cu antihistaminice H1 nesedative de generaţia a doua, administrat până la 4 ori doza recomandată, timp de 2 - 4 săptămâni*

*sau*

*- a devenit intolerant sau are contraindicaţii sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice*

*sau*

*- pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite*

***V. Criterii de includere în tratamentul cu agenţi biologici pentru pacienţii adolescenţi (12 - 17 ani)***

*Criterii de eligibilitate ale pacienţilor adolescenţi (12 - 17 ani) pentru tratamentul cu agenţi biologici:*

*• Diagnostic de Urticarie cronică spontană*

*şi*

*• Scorul UAS7 >/= 16 şi minim 2 episoade de angioedem sau UAS7 >/= 28*

*şi*

*• cDLQI >/= 10*

*şi*

*• Pacient eligibil pentru terapia biologică*

*şi*

*• Eşecul, intoleranţa sau contraindicaţia terapiei clasice sistemice după cum urmează: îndeplinirea a cel puţin unul din următoarele criterii:*

*- răspuns neadecvat la tratamentul cu antihistaminice H1 nesedative de generaţia a doua, administrat până la 4 ori doza recomandată, timp de 2 - 4 săptămâni*

*sau*

*- a devenit intolerant sau are contraindicaţii sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice*

*sau*

*- pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite*

***Consimţământul pacientului***

*Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile şi beneficiile terapiei. Informaţii scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziţie timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declaraţia de consimţământ la iniţierea terapiei biologice (anexa 4). În cazul unui pacient cu vârsta între 12 - 17 ani, declaraţia de consimţământ va fi semnată, conform legislaţiei în vigoare, de către părinţi sau tutori legali (anexa 5).*

***VI. Criterii de excludere:***

*Toţi pacienţii trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic şi investigaţiile cerute înainte de iniţierea terapiei biologice.*

***Contraindicaţii absolute***

*1. Hipersensibilitate la omalizumab sau la unul din excipienţi.*

*2. Copii cu vârsta sub 12 ani*

***Se recomandă consult de specialitate, după caz, pentru:***

*1. Afecţiuni hepatice sau renale*

*2. Boli autoimune asociate*

*3. Sarcina şi alăptarea*

***VII. Evaluarea tratamentului***

*Evaluarea tratamentului este realizată pentru siguranţa pacientului şi pentru demonstrarea eficacităţii terapeutice. Eficacitatea clinică se defineşte prin obţinerea unui răspuns la tratament faţă de momentul iniţial, obiectivat prin scorurile specifice. În acest sens se consideră ca şi criteriu minim de eficienţă obţinerea la 6 luni de la iniţierea terapiei a unui scor de UAS7 < 16 şi a unui scor DLQI scăzut cu cel puţin 5 unităţi faţă de scorul iniţial. Obiectivul terapeutic urmărit (ţinta terapeutică) este obţinerea controlului total al bolii cu atingerea unui scor absolut UAS7 = 0 şi DLQI de 0-2. Reacţiile adverse se monitorizează pe toată perioada administrării şi se raportează conform protocoalelor de farmacovigilenţă în vigoare.*

***Oprirea tratamentului cu Omalizumab***

*În cazul hipersensibilităţii demonstrate la medicament sau a apariţiei unei reacţii adverse severe din cauza tratamentului.*

***VII. Prescriptori***

*Omalizumab poate fi prescris pentru tratamentul urticariei cronice spontane de către medicii din specialităţile: alergologie şi imunologie clinică, dermatologie-venerologie. Pe baza scrisorii medicale medicul de familie poate prescrie terapia în perioadele dintre evaluări dar nu poate face evaluarea sau prescripţia din momentul evaluării.*

**#M13**

ANEXA 1

***Scorul UAS7***

*Scorul UAS7 (Urticaria Activity Score/Scorul de Activitate a Urticariei) este un test validat, compozit pentru papule şi prurit, ISS7 şi HSS7, având scor săptămânal.*

*Scopul acestui chestionar este de a evalua severitatea simptomelor urticariei.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Scor*** *|* ***Papule*** *|* ***Prurit*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 0 | Absente | Absente |*

*|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 | Uşor (< 20 papule/24 | Uşor (prezent, dar nu deranjant sau |*

*| | ore) | supărător) |*

*|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 2 | Moderat (20 - 50 | Moderat (deranjant, dar nu |*

*| | papule/24 ore) | interferează cu activitatea zilnică |*

*| | | normală sau cu somnul) |*

*|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 3 | Intens (> 50 papule/24| Intens (prurit sever, care este |*

*| | ore sau zone extinse | suficient de supărător pentru a |*

*| | de papule confluente) | interfera cu activitatea zilnică |*

*| | | normală sau cu somnul) |*

*|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Interpretare***

*Acest instrument încadrează urticaria cronică spontană din punct de vedere al simptomelor după cum urmează:*

*• UAS7 = 28 - 42, UCS severă, prurit intens şi > 50 papule în 24 de ore sau arii mari, confluente de papule*

*• UAS7 = 16 - 27, UCS moderată, prurit supărător şi până la 50 de papule în 24 de ore*

*• UAS7 = 7 - 15, UCS uşoară, prurit uşor şi până în 20 de papule în 24 de ore*

*• UAS7 = 1 - 6, UCS bine controlată, prurit uşor şi fără papule sau mai puţine de 20 în 24 de ore*

*• UAS7 = 0, UCS controlată, fără papule şi prurit mai mult de 7 zile*

***UAS7 >/= 16 şi angioedem sau UAS7 >/= 28 reprezintă CSU forma severă.***

**#M13**

ANEXA 2

***SCORUL DLQI pentru adulţi şi SCORUL CDLQI pentru copii***

***Scorul DLQI***

*Scorul DLQI - Dermatological Life Quality Index a fost elaborat de Prof. A. Finlay din Marea Britanie.*

*Scorul DLQI poate fi utilizat pentru orice afecţiune cutanată.*

*Pacientul răspunde la cele 10 întrebări referindu-se la experienţa sa din ultima săptămână. Textul chestionarului este următorul:*

***Scorul DLQI pentru adulţi***

*Unitatea sanitară: Data:*

*Nume pacient: Diagnostic:*

*Semnătura pacient: Nume şi parafa medic:*

*Adresa: Scor:*

*Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viaţa ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifaţi câte o căsuţă pentru fiecare întrebare.*

*1. În ultima săptămână, cât de mult aţi simţit* ***senzaţii de mâncărime, înţepături, dureri sau rană*** *la nivelul pielii?*

*Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc*

*2. În ultima săptămână, cât aţi fost de* ***jenat sau conştient*** *de boală datorită pielii dvs.?*

*Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc*

*3. În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dvs. de piele cu mersul la* ***cumpărături*** *sau cu* ***îngrijirea casei şi a grădinii****?*

*Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant*

*4. În ultima săptămână, cât de mult a influenţat problema dvs de piele* ***alegerea hainelor*** *cu care v-aţi îmbrăcat?*

*Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant*

*5. În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dvs. de piele* ***activităţile sociale*** *sau cele* ***de relaxare****?*

*Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant*

*6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dvs. să practicaţi un* ***sport****?*

*Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant*

*7. În ultima săptămână v-a împiedicat pielea dvs. la* ***serviciu*** *sau* ***studiu****?*

*Da/Nu-Nerelevant*

*Dacă "****nu****" în ultima săptămână cât de mult a fost pielea dvs. o problemă pentru serviciu sau studii?*

*Mult/Puţin/Deloc*

*8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăţi cu* ***partenerul sau oricare din prietenii apropiaţi*** *sau* ***rude****?*

*Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant*

*9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs.* ***dificultăţi sexuale****?*

*Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant*

*10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă* ***tratamentul pentru afecţiunea dvs.****, de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?*

*Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant*

*Vă rugăm să verificaţi dacă aţi răspuns la toate întrebările. Vă mulţumesc.*

*(C)AY Finlay. GK Khan, aprilie 1992.*

*Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:*

*- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului*

*- 1 pentru "puţin"*

*- 2 pentru "mult"*

*- 3 pentru "foarte mult" şi pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.*

*Se va obţine un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieţii pacientului este mai afectată de boală.*

*Interpretarea scorului:*

*0 - 1 = fără efect asupra calităţii vieţii pacientului*

*2 - 5 = efect scăzut asupra calităţii vieţii pacientului*

*6 - 10 = efect moderat asupra calităţii vieţii pacientului*

*11 - 20 = efect important asupra calităţii vieţii pacientului*

*21 - 30 = efect foarte important asupra calităţii vieţii pacientului.*

***Scorul DLQI pentru copii (cDLQI)***

*Unitatea sanitară:*

*Data: Scor:*

*Nume: Vârsta:*

*Nume părinţi: Nume şi parafa medic*

*Adresa: Diagnostic:*

*Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viaţa ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifaţi câte o căsuţă pentru fiecare întrebare.*

*1. În ultima săptămână, cât de mult ai avut la nivelul pielii senzaţia de* ***mâncărime, rană, durere*** *sau ai simţit* ***nevoia de a te scărpina****?*

*Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc*

*2. În ultima săptămână, cât ai fost de* ***jenat sau conştient de boală, indispus sau trist*** *datorită pielii tale?*

*Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc*

*3. În ultima săptămână, cât de mult ţi-a influenţat pielea* ***relaţiile cu prietenii****?*

*Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc*

*4. În ultima săptămână, cât de mult te-ai schimbat sau ai purtat* ***haine sau încălţăminte diferită sau specială*** *din cauza pielii?*

*Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc*

*5. În ultima săptămână, cât de mult a influenţat pielea ta* ***ieşitul afară, jocurile sau activităţile preferate****?*

*Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc*

*6. În ultima săptămână, cât de mult ai evitat* ***înotul sau alte sporturi*** *din cauza problemei tale de piele?*

*Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc*

*7. Ultima săptămână a fost de* ***şcoală****? Dacă da: Cât de mult ţi-a influenţat pielea* ***lucrul la şcoală****?*

*Oprirea şcolii/Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc*

*Ultima săptămână a fost* ***vacanţă****? Dacă da: Cât de mult a influenţat problema ta de piele* ***plăcerea vacanţei****?*

*Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc*

*8. În ultima săptămână, cât de mult ai avut probleme cu alţii din cauza pielii tale pentru că* ***ţi-au pus porecle, te-au tachinat, te-au persecutat, ţi-au pus întrebări sau te-au evitat****?*

*Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc*

*9. În ultima săptămână, cât de mult ţi-a influenţat problema ta de piele* ***somnul****?*

*Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc*

*10. În ultima săptămână, cât de mult te-a deranjat* ***tratamentul*** *pentru piele?*

*Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc*

*Vă rugăm să verificaţi dacă aţi răspuns la toate întrebările. Vă mulţumesc.*

*(C)M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, mai 1993, Nu poate fi copiat fără permisiunea autorilor.*

*Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:*

*- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului*

*- 1 pentru "puţin"*

*- 2 pentru "mult"*

*- 3 pentru "foarte mult" şi pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.*

*Se va obţine un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieţii pacientului este mai afectată de boală.*

*Interpretarea scorului:*

*0 - 1 = fără efect asupra calităţii vieţii pacientului*

*2 - 5 = efect scăzut asupra calităţii vieţii pacientului*

*6 - 10 = efect moderat asupra calităţii vieţii pacientului*

*11 - 20 = efect important asupra calităţii vieţii pacientului*

*21 - 30 = efect foarte important asupra calităţii vieţii pacientului.*

**#M13**

ANEXA 3

***Fişa iniţială de evaluare şi monitorizare a pacientului adult şi adolescent (12 - 17 ani) cu Urticarie cronică spontană aflat în tratament cu agent biologic***

*DATE GENERALE*

***Pacient:***

*Nume ..............................................................*

*Prenume ...........................................................*

*Data naşterii (zi/lună/an): \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_*

*CNP: |\_ |\_ |\_ |\_ |\_ |\_ |\_ |\_ |\_ |\_ |\_ |\_ |\_*

*Adresă corespondenţă/telefon: .....................................*

*...................................................................*

*\_ \_*

*Pacientul a semnat declaraţia de consimţământ DA |\_| NU |\_|*

*\_ \_*

*Anexaţi un exemplar DA |\_| NU |\_|*

*Nume medic de familie + adresă corespondenţă: .....................*

*...................................................................*

***Medic curant alergolog/dermatolog:***

*Nume ..................... Prenume ................................*

*Unitatea sanitară .................................................*

*Adresa de corespondenţă ...........................................*

*Telefon: ................ Fax ............. E-mail ................*

*Parafa: Semnătura:*

***I. DIAGNOSTIC ŞI ISTORIC UCS (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)***

*Diagnostic cert de UCS: anul \_ \_ \_ \_ luna \_ \_*

*Data debutului: anul \_ \_ \_ \_ luna \_ \_*

***II. TERAPII CLASICE SISTEMICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei***

*(în cazul modificării dozelor se trece data de începere şi de oprire pentru fiecare doză)*

***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

***| Medicament | Doză | Data | Data | Observaţii (motivul |***

***| | | începerii | opririi | întreruperii, reacţii |***

***| | | | | adverse), ineficienţă |***

***| | | | | etc.) |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

*| | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*În caz de intoleranţă MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexaţi documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizaţi detalii privitor la altă terapie actuală.*

***III. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:***

***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

***| Medicament | Doza | Din data de:| Puteţi confirma că pacientul |***

***| | actuală| | foloseşte continuu această |***

***| | | | doză - DA/NU |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

*| 1. | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 2. | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***IV. EVALUARE CLINICĂ:***

*Data: \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_*

*Greutate (kg): \_ \_ \_ Talie (cm): \_ \_ \_*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| | La iniţierea terapiei | Actual |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Scor UAS7\**** *| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Scor DLQI\**** *| | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\* se vor anexa formularele semnate de pacient ŞI SEMNATE ŞI PARAFATE DE MEDICUL ALERGOLOG/DERMATOLOG CURANT*

***V. EVALUARE PARACLINICĂ:***

*se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile în original sau copie autentificată prin semnătura şi parafa medicului curant alergolog/dermatolog.*

*Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.*

***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

***| Analiza | Data | Rezultat | Valori normale |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

*| VSH (la o oră) | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Hemogramă: | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Hb | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Hematocrit | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Număr hematii | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Număr leucocite | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Număr neutrofile | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Număr bazofile | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Număr eozinofile | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Număr monocite | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Număr limfocite | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Număr trombocite | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Altele modificate | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Creatinină | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Uree | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| TGO (ASAT) | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| TGP (ALAT) | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| IgE seric total | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Proteina C reactive (CRP) | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| ATPO | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Alte date de laborator | | | |*

*| semnificative | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***VI. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUS:***

*\_ \_*

***INIŢIERE*** *|\_|* ***CONTINUARE*** *|\_|*

***Agent biologic (DC) ................ (DCI) ................***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| | interval | data | doza | mod |*

*| | | administrării | | administrare |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 | Vizită iniţială | 0 | | |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 2 | Vizita de evaluare a | | | |*

*| | eficacităţii clinice la | | | |*

*| | fiecare 6 luni | | | |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***VII. COMPLIANŢA LA TRATAMENT:***

*\_ \_ \_*

*Excelentă |\_| Bună |\_| Necorespunzătoare |\_|*

***VIII. CONCLUZII, OBSERVAŢII, RECOMANDĂRI:***

*...................................................................*

*...................................................................*

***NOTĂ:***

*Fişa se completează citeţ, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare şi precizând detalii acolo unde sunt solicitate.*

*Completarea fişei se face la iniţierea terapiei, la şase luni de la iniţierea terapiei biologice, la monitorizarea postterapie sau ori de câte ori medical curant consideră necesar.*

*Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fişe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.*

**#M13**

ANEXA 4

***Declaraţie de consimţământ pacient adult***

***DECLARAŢIE DE CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT***

*Subsemnatul/Subsemnata ............................................ menţionez că mi-a fost explicat pe înţelesul meu diagnosticul, planul de tratament şi mi s-au comunicat informaţii cu privire la gravitatea bolilor, precum şi posibilele reacţii adverse sau implicaţii pe termen lung asupra stării de sănătate ale terapiilor administrate, inclusiv într-o eventuală sarcină şi* ***îmi asum şi însuşesc tratamentele propuse şi voi respecta indicaţiile date****.*

*Am luat la cunoştinţă că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidenţialitatea deplină asupra datelor mele personale şi medicale, eventuala prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim.*

*Colectarea datelor solicitate va contribui atât la îmbunătăţirea îngrijirii mele medicale, cât şi la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienţilor.*

*\_*

*|\_| (pentru paciente)*

*Declar pe proprie răspundere că la momentul iniţierii terapiei nu sunt însărcinată şi nu alăptez şi mă oblig ca în cazul în care rămân însărcinată să anunţ medicul curant alergolog/dermato-venerolog.*

*Am înţeles informaţiile prezentate şi declar în deplină cunoştinţă de cauză că mi le însuşesc în totalitate, aşa cum mi-au fost explicate de domnul/doamna dr. ..............................*

*Pacient: Medic:*

*(completaţi cu MAJUSCULE) (completaţi cu majuscule)*

*NUME .................... NUME ....................*

*PRENUME ................. PRENUME .................*

*Semnătura pacient: Semnătura şi parafa medic:*

*Data: \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_*

**#M13**

ANEXA 5

***Declaraţie de consimţământ pentru pacientul pediatric***

***CONSIMŢĂMÂNT PACIENT***

***Copilul*** *..........................................................,*

*\_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_*

***CNP*** *copil: |\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_|*

***Subsemnaţii*** *......................................................,*

*\_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_*

*CNP: |\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_|*

*\_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_*

*CNP: |\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_|*

*(se completează CNP-urile părinţilor sau aparţinătorilor)*

*Domiciliaţi în str. .........................., nr. ..., bl. ..., sc. ..., et. ..., ap. ..., sector ..., localitatea .............., judeţul .............., telefon ..................., în calitate de reprezentant legal al copilului ..............................., diagnosticat cu .......................... sunt de acord să urmeze tratamentul cu ..........................*

*Am fost informaţi asupra importanţei, efectelor şi consecinţelor administrării acestei terapii cu produse biologice.*

*Ne declarăm de acord cu instituirea acestui tratament precum şi a tuturor examenelor clinice şi de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.*

*Ne declarăm de acord să urmeze instrucţiunile medicului curant, să răspundem la întrebări şi să semnalăm în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.*

*Am luat la cunoştinţă că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidenţialitatea deplină asupra datelor personale şi medicale, eventuala prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim. Colectarea datelor solicitate va contribui atât la îmbunătăţirea îngrijirii medicale, cât şi la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienţilor.*

*\_*

*|\_| (pentru paciente)*

*Declarăm pe proprie răspundere că la momentul iniţierii terapiei pacienta nu este însărcinată şi nu alăptează şi ne obligăm ca în cazul în care rămâne însărcinată să fie anunţat medicul curant alergolog/dermato-venerolog.*

***Medicul specialist care a recomandat tratamentul:***

*...................................................................*

*Unitatea sanitară unde se desfăşoară monitorizarea tratamentului*

*...................................................................*

*Data Semnătura părinţilor sau aparţinătorilor legali*

*...............................................*

*...............................................*

*Semnătura şi Semnătura pacientului (copil peste vârsta de 14*

*parafa medicului ani) (facultativ)*

*...............................................*

**#M17**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 26 cod (A10BK01-03): INSUFICIENŢĂ CARDIACĂ CRONICĂ***

***I. Indicaţia terapeutică***

*Tratamentul pacienţilor adulţi, simptomatici, cu insuficienţă cardiacă cronică*

***II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament***

***1. Criterii de includere***

*Pacienţi cu insuficienţă cardiacă cronică, simptomatică (clasele II - IV NYHA), diagnosticată după cum urmează:*

*a) fracţia de ejecţie a ventriculului stâng </= 40%, documentată prin ecocardiografie sau RMN cardiac, la un pacient având semne şi simptome de insuficienţă cardiacă;*

*b) fracţia de ejecţie a ventriculului stâng > 40%, documentată prin ecocardiografie sau RMN cardiac, la un pacient având semne şi simptome de insuficienţă cardiacă;*

*şi*

*peptide natriuretice cu valori crescute (NT-proBNP >/= 300 pg/ml în ritm sinusal, respectiv >/= 600 pg/ml în fibrilaţie atrială);*

*şi*

*dovada imagistică de afectare cardiacă structurală (hipertrofie ventriculară stângă sau dilatarea atriului stâng).*

*În toate situaţiile, tratamentul cu dapagliflozinum/empagliflozinum trebuie asociat tratamentului etiologic (atunci când el există), tratamentului comorbidităţilor şi tratamentului cu celelalte clase terapeutice având indicaţie în tratamentul insuficienţei cardiace, în funcţie de profilul clinic al pacientului.*

***2. Criterii de excludere:***

*- pacienţii cu RFG < 25 ml/minut (pentru dapagliflozinum);*

*- pacienţii cu RFG < 20 ml/minut (pentru empagliflozinum);*

*- diabet zaharat tip I;*

*- vârsta sub 18 ani;*

*- afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză;*

*- temporar, la pacienţii care dezvoltă depleţie volemică se recomandă întreruperea tratamentului cu dapagliflozinum/empagliflozinum.*

***III. Doze, mod de administrare, perioada de tratament, ajustarea dozelor***

*Doza recomandată de dapagliflozinum/empagliflozinum este de 10 mg, administrată o dată pe zi pe cale orală, în orice moment al zilei, cu sau fără alimente. Tratamentul este cronic.*

***IV. Contraindicaţii importante:***

*Dapagliflozinum/Empagliflozinum este contraindicat:*

*- la pacienţii cu hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;*

*- în sarcină sau alăptare;*

*- în caz de intervenţie chirurgicală majoră.*

***V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

*- Nu se recomandă utilizarea dapagliflozinum/empagliflozinum la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi diabet zaharat de tip 1.*

*- Insuficienţă renală: utilizarea dapagliflozinum/empagliflozinum nu necesită ajustarea dozei în funcţie de rata de filtrare glomerulară (RFG). Dapagliflozinum poate fi iniţiat la pacienţii cu RFG >/= 25 ml/min/1,73 m2. Datorită experienţei limitate, iniţierea dapagliflozinum nu este recomandată la pacienţii cu RFG < 25 ml/min/1,73 m2 sau în dializă. Empagliflozinum poate fi iniţiat la pacienţii cu RFG >/= 20 ml/min/1,73 m2. Datorită experienţei limitate, iniţierea empagliflozinum nu este recomandată la pacienţii cu RFG < 20 ml/min/1,73 m2 sau în dializă.*

*- Insuficienţă hepatică: nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă se recomandă administrarea unei doze iniţiale de 5 mg pe zi. Dacă aceasta este bine tolerată, doza poate fi crescută la 10 mg pe zi.*

*- Vârstnici (>/= 65 de ani): nu este necesară ajustarea dozei în funcţie de vârstă.*

*- Dapagliflozinum/Empagliflozinum se utilizează cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi diabet zaharat de tip 2, având în vedere riscul crescut de cetoacidoză diabetică; dacă există suspiciune de cetoacidoză diabetică, tratamentul cu dapagliflozinum/empagliflozinum se întrerupe imediat.*

*- Dapagliflozinum/Empagliflozinum se utilizează cu prudenţă la pacienţii cu risc de depleţie volemică şi/sau hipotensiune arterială. În cazul unor afecţiuni intercurente care pot duce la depleţie volemică, se recomandă monitorizarea atentă a volemiei (de exemplu, prin examen clinic, măsurarea tensiunii arteriale, teste de laborator, inclusiv hematocrit şi electroliţi).*

***VI. Monitorizarea tratamentului/Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice***

*Monitorizarea se realizează în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici şi paraclinici:*

*a) Siguranţa tratamentului:*

*- clinic: toleranţă individuală, semne/simptome de reacţie alergică;*

*- paraclinic: parametri de echilibru metabolic şi ai funcţiei renale, la iniţierea tratamentului şi periodic. Dacă apare hipotensiune arterială severă (TA sistolică < 100 mmHg), se recomandă oprirea temporară a administrării de dapagliflozinum/empagliflozinum. Se recomandă evaluarea funcţiei renale după cum urmează: înainte de începerea tratamentului cu dapagliflozinum/empagliflozinum şi periodic în timpul tratamentului (cel puţin anual), precum şi înainte de începerea tratamentului concomitent cu orice medicament care poate avea impact negativ asupra funcţiei renale.*

*b) Eficienţa tratamentului:*

*- clinic: ameliorarea simptomatologiei şi a congestiei;*

*- paraclinic: BNP/NT-proBNP. Pentru pacienţii iniţiaţi conform prezentului protocol şi la care se constată o ameliorare a fracţiei de ejecţie în timp, se continuă terapia cu dapagliflozinum/empagliflozinum în asociere cu clasele terapeutice recomandate.*

***VII. Prescriptori***

*Prescrierea se face de către medicii specialişti de cardiologie şi medicină internă. Continuarea tratamentului poate fi făcută şi de către medicii de familie, pe durata prevăzută în scrisoarea medicală.*

**#M12**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 27 cod (D11AH-L04AA): DERMATITA ATOPICĂ - AGENŢI BIOLOGICI: DUPILUMABUM\*\*1Ω ŞI INHIBITORI DE JAK: BARICITINIBUM\*\*1Ω***

***Protocol terapeutic pentru tratamentul dermatitei atopice cu terapii biologice sau inhibitori de JAK (D11AH-L04AA)***

***1. Dermatita atopică (D.A.)*** *este o afecţiune inflamatorie cronică, care afectează în mod caracteristic prima copilărie dar poate debuta la toate grupele de vârstă. Aproximativ 60% din cazuri apar în primul an de viaţă, şi până la 85% debutează până la 5 ani. Se apreciază prevalenţa ca fiind între 10 - 25% la copii şi 2 - 4% până la 10% la adulţi.*

*D.A. este o afecţiune multifactorială din care menţionăm mecanisme genetice (predispoziţia ereditară), factori imunologici, afectarea funcţiei de barieră tegumentară etc. În prezent se discută despre probabilitatea de a exista endotipuri ale acestei afecţiuni.*

*Din cauza polimorfismului lezional diagnosticul diferenţial este esenţial pentru această afecţiune care pretează deseori la confuzii de diagnostic, uneori cu afecţiuni extrem de severe cum ar fi spre exemplu limfoamele cutanate (afecţiuni care reprezintă contraindicaţii relative sau absolute pentru aceste terapii).*

***2. Scoruri şi Clasificare***

*Clasificarea dermatitei atopice are în vedere indicatori clinici: suprafaţa tegumentului afectat, regiunea topografică afectată şi caracteristica afectării cutanate precum şi simptome subiective sintetizate în scorul SCORAD (SCoring Atopic Dermatita). Valoarea maximă a acestui scor este de 103.*

*Dermatita atopică:*

*- forma uşoară SCORAD < 25*

*- forma moderată SCORAD 25 - 50*

*- forma severă SCORAD > 50*

*Pentru evaluarea pacienţilor se folosesc şi elemente referitoare la calitatea vieţii pacientului (scorul DLQI - anexa 1) şi se apreciază răspunsul terapeutic. Se consideră afecţiune severă la un scor mai mare de 10.*

***3. Diagnosticul pacientului cu D.A.***

*- diagnosticul pacientului suferind de D.A. se realizează pe baza anamnezei, a diagnosticului diferenţial (extrem de important mai ales pentru limfoame cutanate sau alte malignităţi), antecedentelor heredocolaterale şi personale şi a examenului clinic cu obiectivare prin scorul SCORAD*

*- calitatea vieţii pacientului suferind de D.A. se evaluează pe baza scorului DLQI*

*- pentru diagnosticul de certitudine se utilizează criteriile Hanifin & Rajka (vezi anexa 6).*

*- pentru iniţierea şi monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenţilor biologici sau inhibitori de Janus Kinaze (JAK) sunt necesare investigaţii pentru eventuale reacţii adverse sau complicaţii conform Fişei de evaluare şi monitorizare a pacientului cu D.A. forma moderat-severă aflat în tratament cu agent biologic sau inhibitori de JAK (anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, electroliţi (Na+, K+), ASAT, ALAT, GGT, IgE, LDH (opţional), examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA (opţional în cazul Dupilumab), radiografie pulmonară. La iniţierea terapiei biologice/inhibitori de JAK pacientul va prezenta adeverinţă de la medicul de familie cu bolile cronice pentru îngrijire cărora este în evidenţă. În cazul afecţiunilor care reprezintă contraindicaţii relative este obligatoriu consultul de specialitate.*

*Supravegherea terapeutică este obligatorie pentru toţi pacienţii cu D.A. în tratament cu agent biologic sau inhibitori de JAK. În funcţie de particularităţile medicale ale pacientului, medicului curant va solicita şi alte evaluări paraclinice şi interdisciplinare.*

***4. Tratamentul pacientului cu D.A.***

*D.A. este o afecţiune cu evoluţie cronică, cu numeroase episoade de acutizare. Tratamentele utilizate până în prezent în D.A. îşi propun să obţină remisiunea sau diminuarea leziunilor şi să reducă simptomatologia subiectivă până la pragul de tolerabilitate al pacientului. Tratamentul pacientului este realizat pe o perioadă lungă de timp. Apariţia puseelor de acutizare nu este previzibilă şi nu poate fi prevenită prin administrare unei terapii topice. Din aceste considerente şi nu numai, medicaţia în D.A. trebuie să fie eficientă şi sigură în administrare pe termen lung.*

*Terapia topică constituie o opţiune de tratament frecvent utilizată atât ca monoterapie în formele uşoare cât şi ca terapie adjuvantă în formele moderat-severe. Eficienţa acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii, indiferent dacă vorbim despre dermatocorticoizi, inhibitori topici de calcineurină sau creme emoliente.*

*Tratamentul D.A. cu raze ultraviolete poate da rezultate satisfăcătoare. Se poate utiliza atât PUVA (UVA plus 8-metoxi psoralen) cât şi UVB cu bandă îngustă. Aceste terapii se pot efectua atât în spital cât şi în ambulatoriu.*

*Terapia clasică sistemică se realizează de exemplu cu ciclosporină sau corticoterapie sistemică (în special în pusee), în funcţie de particularitatea cazului. Pentru remisiunea leziunilor de D.A. se pot efectua şi tratamente combinate.*

*Terapia sistemică actuală cu utilizarea de agenţi biologici sau inhibitori de JAK induce remisiuni de lungă durată şi permite o calitate a vieţii normală a pacienţilor cu forme moderat sau severe de D.A.*

***5. Terapiile biologice disponibile în România***

***Dupilumab*** *- este un anticorp monoclonal uman de tip IgG4 produs în celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO), cu ajutorul tehnologiei ADN recombinant. Realizează o acţiune duală, inhibitoare asupra semnalizării celulare a IL-4/IL-13 (receptorul alfa al interleukinei 4).*

***Adulţi - peste 18 ani***

*Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice forma moderată la severă la pacienţii adulţi care sunt candidaţi pentru terapie sistemică.*

*Doza de dupilumab pentru pacienţii adulţi este de 600 mg (două injecţii de 300 mg) ca doza iniţială, urmată de administrare injectabilă subcutanată a unei doze de 300 mg, la interval de 2 săptămâni.*

*Dupilumab se administrează injectabil subcutanat la nivelul coapsei sau abdomenului, cu excepţia unei zone circulare cu o sferă de 5 cm situată periombilical. Dacă injecţia este administrativă de o altă persoană, poate fi şi regiunea superioară a braţului.*

*Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienţii care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament pentru dermatită atopică.*

*Unii pacienţi cu răspuns parţial pot prezenta ulterior o îmbunătăţire, ca urmare a continuării tratamentului după 16 săptămâni.*

*Dacă întreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesară, este totuşi posibil ca pacienţii să fie re-trataţi cu succes.*

***Adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 12 - 17 ani***

*Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice forma moderată la severă la pacienţii cu vârstă cuprinsă între 12 - 17 ani care sunt candidaţi pentru terapie sistemică.*

*Doza recomandată de dupilumab pentru pacienţi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 12 ani şi 17 ani este variabilă în funcţie de greutatea corporală. Astfel pentru cei cu greutate sub 60 kg doza iniţială este de 400 mg (două injecţii de 200 mg) urmată la intervale de câte două săptămâni de câte o doză de 200 mg. Pentru cei cu greutate de 60 kg sau mai mare doza iniţială este de 600 mg (două injecţii de 300 mg) urmată de administrarea de 300 mg din două în două săptămâni (vezi tabel 1).*

*Tabelul 1: Doza de dupilumab pentru administrare subcutanată la pacienţi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 12 ani şi 17 ani*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Greutate corporală a | Doză iniţială | Doze ulterioare |*

*| pacientului | | (administrate la |*

*| | | interval de 2 |*

*| | | săptămâni) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| sub 60 kg | 400 mg (două injecţii | 200 mg |*

*| | de 200 mg) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 60 kg sau peste | 600 mg (două injecţii | 300 mg |*

*| | de 300 mg) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienţii care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament pentru dermatită atopică.*

*Unii pacienţi cu răspuns parţial pot prezenta ulterior o îmbunătăţire, ca urmare a continuării tratamentului după 16 săptămâni.*

*Dacă întreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesară, este totuşi posibil ca pacienţii să fie re-trataţi cu succes.*

***Copii cu vârsta între 6 - 11 ani***

*Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice forma severă la pacienţii cu vârstă cuprinsă între 6 - 11 ani care sunt candidaţi pentru terapie sistemică.*

*Doza recomandată de dupilumab pentru pacienţi copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani şi 11 ani este variabilă în funcţie de greutatea corporală. Astfel pentru cei cu greutate între 15 kg până la mai puţin de 60 kg doza iniţială este de 300 mg (o injecţie de 300 mg) în ziua 1 urmată de o doză de 300 mg în ziua 15 şi apoi urmată de o doză de 300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)\*), începând după 4 săptămâni de la doza din Ziua 15. \*) La pacienţii cu greutatea corporală de 15 kg până la mai puţin de 60 kg, dozele ulterioare (de întreţinere) pot fi crescute la 200 mg, cu administrare la interval de 2 săptămâni, pe baza evaluării medicului. Pentru cei cu greutate de 60 kg şi mai mare doza iniţială este de 600 mg (două injecţii de 300 mg) urmată de administrarea de 300 mg din două în două săptămâni (Q2W) - vezi tabel 2.*

*Tabelul 2: Doza de dupilumab pentru administrare subcutanată la pacienţii copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani şi 11 ani*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Greutate corporală a | Doză iniţială | Doze ulterioare |*

*| pacientului | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 15 kg până la mai puţin| 300 mg (o injecţie de | 300 mg la interval|*

*| de 60 kg | 300 mg) în Ziua 1, | de 4 săptămâni |*

*| | urmată de o doză de 300| (Q4W)\*), începând |*

*| | mg în Ziua 15 | după 4 săptămâni |*

*| | | de la doza din |*

*| | | Ziua 15 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 60 kg sau peste | 600 mg (două injecţii | 300 mg la interval|*

*| | de 300 mg) | de 2 săptămâni |*

*| | | (Q2W) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*) La pacienţii cu greutatea corporală de 15 kg până la mai puţin de 60 kg, doza poate fi crescută la 200 mg, cu administrare la interval de 2 săptămâni, pe baza evaluării medicului curant*

*Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienţii care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament pentru dermatită atopică.*

*Unii pacienţi cu răspuns parţial pot prezenta ulterior o îmbunătăţire, ca urmare a continuării tratamentului după 16 săptămâni.*

*Dacă întreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesară, este totuşi posibil ca pacienţii să fie re-trataţi cu succes.*

***6. Terapii cu inhibitori de JAK disponibile în România***

***Baricitinib*** *- este inhibitor pentru subtipurile JAK1 şi JAK2. Este o terapie cu administrare orală care acţionează la nivel intracelular.*

*Indicaţie terapeutică: adulţi cu vârsta peste 18 ani care prezintă forme moderate sau severe de dermatită atopică şi care sunt candidaţi pentru terapie sistemică.*

*Doza recomandată este de 4 mg/zi administrată pe cale orală cu multă apă. Dacă pacienţii omit să îşi administreze o doză, se recomandă să ia doza respectivă cât mai curând. Nu se recomandă o doză dublă pentru a compensa doza uitată.*

***Pentru pacienţii aflaţi în zona de risc pentru utilizarea inhibitorilor de JAK (în special cei cu afecţiuni CV, tromboze venoase sau risc de embolie, cancere, infecţii severe, marii fumători) sau cei cu vârsta peste 65 de ani şi la care nu există alternativă terapeutică eficientă se recomandă iniţierea terapiei cu doza de 2 mg/zi. În cazul în care nu este suficientă această doză se poate recomanda doza de 4 mg/zi. Pentru această categorie de pacienţi este necesar consult de specialitate în aria de risc în care se află.***

***a) Criterii de includere în tratamentul cu agenţi biologici/inhibitori de JAK pentru pacienţii adulţi (peste 18 ani)***

*Criterii de eligibilitate ale pacienţilor pentru agenţi biologici/inhibitori de JAK:*

*- pacientul suferă de dermatita atopică (forma moderat-severă (SCORAD >/= 25) de peste 6 luni*

***şi***

*- DLQI >/= 10*

***şi***

*- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică*

***şi***

*- eşecul, intoleranţa sau contraindicaţia terapiei clasice sistemice după cum urmează: îndeplinirea a cel puţin unul din următoarele criterii:*

*• a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător) după cel puţin 2 luni de la iniţierea tratamentului* ***şi***

*- îmbunătăţire a scorului DLQI cu mai puţin de 5 puncte de scorul de la iniţierea tratamentului, după cel puţin 2 luni de tratament (efectiv în ultimele 12 luni) din care menţionăm:*

*- corticoterapie sistemică*

*- ciclosporină 2 - 5 mg/kgc zilnic*

*- fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA terapie (minim 4 şedinţe/săptămână)*

***sau***

*• a devenit intolerant sau are contraindicaţii sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice*

***sau***

*• pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depăşirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite*

***sau***

*• sunt cu o boală cu recădere rapidă*

***Nota:***

***pentru următoarele categorii de pacienţi:***

*-* ***cu afecţiuni CV,***

*-* ***cu tromboze venoase sau risc de embolie,***

*-* ***cu afecţiuni onco-hematologice***

*-* ***cu infecţii severe,***

*-* ***marii fumători***

*-* ***cu vârsta peste 65 de ani***

***terapia cu inhibitorii de JAK se iniţiază doar dacă nu există alternativă terapeutică eficientă şi beneficiul terapeutic depăşeşte riscurile.***

***b) Criterii de includere în tratamentul cu agenţi biologici pentru pacienţii copii şi adolescenţi cu vârste cuprinse între 6 - 17 ani***

*Criterii de eligibilitate ale pacienţilor pentru agenţi biologici:*

*- pacientul suferă de dermatita atopică (forma moderat-severă (SCORAD >/= 25) de peste 6 luni*

***şi***

*- cDLQI >/= 10*

***şi***

*- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică*

***şi***

*- eşecul, intoleranţa sau contraindicaţia terapiei clasice sistemice după cum urmează: îndeplinirea a cel puţin unul din următoarele criterii:*

*• a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător) după cel puţin 2 luni de la iniţierea tratamentului* ***şi***

*- îmbunătăţire a scorului cDLQI cu mai puţin de 5 puncte de scorul de la iniţierea tratamentului, după cel puţin 2 luni de tratament (efectiv în ultimele 12 luni) din care menţionăm:*

*- corticoterapie sistemică*

*- fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA terapie (minim 4 şedinţe/săptămână)*

***sau***

*• a devenit intolerant sau are contraindicaţii sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice*

***sau***

*- pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depăşirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite*

***sau***

*- sunt cu o boală cu recădere rapidă*

***7. Consimţământul pacientului***

*Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile şi beneficiile terapiei biologice. Informaţii scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziţie timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declaraţia de consimţământ la iniţierea terapiei biologice. (a se vedea anexa 2). În cazul unui pacient cu vârsta între 6 - 17 ani, declaraţia de consimţământ va fi semnată, conform legislaţiei în vigoare, de către părinţi sau tutori legali (a se vedea anexa 3).*

***8. Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul cu agenţi biologici/inhibitorii de JAK:***

*Pentru tratamentul cu dupilumabum:*

*- copii cu vârsta sub 6 ani, având dermatită atopică*

*Pentru tratamentul cu baricitinibum:*

*- vârsta sub 18 ani*

*- pacienţi cu un număr absolut de limfocite (ALC) mai mic de 0,5 x 109 celule/l, număr absolut de neutrofile (ANC) mai mic de 1 x 109 celule/l, sau care au o valoare a hemoglobinei mai 168ica\*) de 8 g/dl*

*- pacienţi cu clearance-ul creatininei < 30 ml/minut*

*Toţi pacienţii trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic şi investigaţiile cerute de iniţierea terapiei biologice.*

**#CIN**

***\*)*** *Sintagma "o valoare a hemoglobinei mai 168ica" nu este corectă, însă ea este reprodusă exact în forma în care a fost publicată la pagina 170 din Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 486 bis din 31 mai 2023.*

**#M12**

***Contraindicaţii absolute*** *(se vor exclude):*

*- Pacienţi cu infecţii severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoza activă, infecţii oportuniste;*

*- Antecedente de hipersensibilitate la medicament, la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;*

*- 3. Administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii; (excepţie pentru situaţii de urgenţă unde se solicită avizul explicit al medicului infecţionist)*

*- Orice alte contraindicaţii absolute recunoscute agenţilor biologici sau inhibitorilor de JAK.*

***Contraindicaţii relative:***

*- Sarcină şi alăptare*

*- Infecţii parazitare (Helminth)*

*- Simptome acute de astm, stare de rău astmatic, acutizări, bronhospasm acut etc.*

*- Afecţiuni însoţite de eozinofilie*

*- Infecţie HIV sau SIDA*

*- Afecţiuni maligne sau premaligne*

*- PUVA-terapie peste 200 şedinţe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporină*

*- Conjunctivita şi cheratita*

*- Tromboză venoasă profundă sau embolism pulmonar*

*- Hepatită virală cu virus B sau C*

*- Afecţiuni cardiovasculare (infarct miocardic, accident vascular cerebral, fibrilaţie atrială)*

*- Orice alte contraindicaţii relative recunoscute agenţilor biologici sau inhibitorilor de JAK*

***EVALUAREA TRATAMENTULUI***

*Evaluarea tratamentului este realizată pentru siguranţa pacientului şi pentru demonstrarea eficacităţii terapeutice.*

*Se realizează la intervale fixe în cadrul unor controale medicale cu evaluarea statusului clinic şi biologic al pacientului. Sunt esenţiale pentru detectarea cât mai rapidă a apariţiei unor evenimente medicale care necesită intervenţia medicului.*

*Eficacitatea clinică se defineşte prin obţinerea unui răspuns la tratament faţă de momentul iniţial, obiectivat prin scorurile specifice.*

*Ţinta terapeutică se defineşte prin:*

*- scăderea cu 50% a scorului SCORAD faţă de momentul iniţierii*

*şi*

*- scăderea cu minim 5 puncte a scorului DLQI/cDLQI faţă de momentul iniţierii*

*Întreruperea tratamentului cu un agent biologic/inhibitor de JAK se face atunci când la evaluarea atingerii ţintei terapeutice nu s-a obţinut ţinta terapeutică. Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată în cazul apariţiei unei reacţii adverse severe. În situaţiile în care se impune întreruperea temporară a terapiei (deşi pacientul se află în ţinta terapeutică - de ex. sarcina, intervenţie chirurgicală etc.), tratamentul poate fi reluat după avizul medicului care a solicitat întreruperea temporară a terapiei biologice/cu inhibitori de JAK.*

*Dacă se întrerupe voluntar tratamentul biologic sau cu inhibitori de JAK pentru o perioadă de minim 12 luni, este necesară reluarea terapiei convenţionale sistemice şi doar în cazul unui pacient nonresponder (conform definiţiei anterioare) sau care prezintă reacţii adverse importante şi este eligibil conform protocolului se poate reiniţia terapia biologică sau cu inhibitori de JAK. Dacă întreruperea tratamentului este de dată mai mică şi pacientul este responder conform definiţiei de mai sus, se poate continua terapia biologică sau cu inhibitori de JAK.*

*Calendarul evaluatorului:*

*1. evaluare pre-tratament*

*2. evaluarea siguranţei terapeutice şi a eficacităţii clinice la 3 luni*

*3. prima evaluare pentru atingerea ţintei terapeutice se face la 6 luni de tratament continuu de la iniţierea terapiei biologice.*

*4. monitorizarea menţinerii ţintei terapeutice* ***şi*** *a siguranţei terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a ţintei terapeutice (vezi anexa 4 sau anexa 5).*

***1. Evaluarea de pre-tratament***

*Pacientul trebuie evaluat de iniţierea tratamentului cu agent biologic/cu inhibitor de JAK (evaluare pre-tratament) prin următoarele de investiţii:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Severitatea bolii | SCORAD şi DLQI/cDLQI |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Stare generală (clinica | |*

*| de simptomatologie şi | |*

*| examen) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Infecţie TBC\*) | - testul cutanat tuberculinic sau |*

*| | - IGRA |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Teste serologice | - HLG, VSH |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | - creatinina, uree, electroliţi (Na+, |*

*| | K+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT, IgE, |*

*| | LDH (opţional) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Urina | analiza urinii |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Radiologie | Radiografie cardio-pulmonară |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Alte date de laborator | - după caz |*

*| semnificative | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*) opţional, pentru Dupilumab, obligatorie pentru inhibitorii de JAK*

***2. Evaluarea siguranţei terapeutice şi a eficacităţii clinice***

*Pacientul trebuie evaluat pentru siguranţa terapeutică şi eficacitatea clinică la 3 luni de la iniţierea terapiei cu agent biologic/inhibitor de JAK prin următoarele investigaţii:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Severitatea bolii | SCORAD şi DLQI/cDLQI reduse |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Stare generală (clinica | |*

*| de simptomatologie şi | |*

*| examen) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Teste serologice | - HLG, VSH |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | - creatinina, uree, electroliţi (Na+, |*

*| | K+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT, IgE, |*

*| | LDH (opţional) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Urina | - analiza urinii |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Alte date de laborator | - după caz |*

*| semnificativ | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***3. Prima evaluare pentru atingerea ţintei terapeutice - la 6 luni de tratament continuu de la iniţierea terapiei biologice/inhibitor de JAK***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Severitatea bolii | SCORAD redus cu 50% faţă de momentul |*

*| | iniţierii şi DLQI/cDLQI (scăderea |*

*| | scorului cu minim 5 puncte faţă de |*

*| | momentul iniţierii) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Teste serologice | HLG, VSH |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | creatinina, uree, electroliţi (Na+, K+), |*

*| | TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT, IgE, LDH |*

*| | (opţional) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Urina | Analiza urinii |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Alte date de laborator | după caz |*

*| semnificativ | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***4. Monitorizarea menţinerii ţintei terapeutice şi a siguranţei terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a ţintei terapeutice***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| | Monitorizare |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Severitatea bolii | - SCORAD redus cu 50% | la fiecare 6 luni |*

*| | faţă de scorul iniţial | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |*

*| | - DLQI/cDLQI (menţinerea| |*

*| | reducerii scorului cu | |*

*| | minim 5 puncte faţă de | |*

*| | scorul iniţial). | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Stare generală | Manifestări clinice | la fiecare 6 luni |*

*| (clinica de | (simptome şi/sau semne) | |*

*| simptomatologie şi | sugestive pentru: | |*

*| examen) | infecţii, malignităţi\*1)| |*

*| | etc. | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Infecţie TBC\*) | - testul cutanat | După primele 12 luni|*

*| | tuberculinic sau | pentru pacienţii |*

*| | - IGRA | care nu au avut |*

*| | | chimioprofilaxie în |*

*| | | acest interval este |*

*| | | obligatorie testarea|*

*| | | cutanată sau IGRA. |*

*| | | Începând cu al |*

*| | | doilea an şi pentru |*

*| | | aceştia se solicită |*

*| | | doar avizul |*

*| | | medicului pneumolog |*

*| | | Pentru ceilalţi |*

*| | | pacienţi doar |*

*| | | evaluarea anuală a |*

*| | | medicului |*

*| | | pneumo-ftiziolog |*

*| | | Dacă se consideră |*

*| | | necesar de către |*

*| | | medicul |*

*| | | pneumo-ftiziolog sau|*

*| | | dermatolog se |*

*| | | efectuează din nou |*

*| | | analizele (test |*

*| | | cutanat sau IGRA). |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Teste serologice | HLG, VSH | la fiecare 6 luni |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | creatinina, uree, | la fiecare 6 luni |*

*| | electroliţi (Na+, K+), | |*

*| | TGO (ASAT), TGP (ALAT), | |*

*| | GGT, IgE, LDH (opţional)| |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Urina | analiza urinii | la fiecare 6 luni |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Radiologie | radiografie | Anual |*

*| | cardio-pulmonară | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Alte date de | după caz | după caz |*

*| laborator | | |*

*| semnificativ | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*) obligatorie pentru inhibitorii de JAK*

**#CIN**

***\*1)*** *În Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 486 bis din 31 mai 2023, cuvântul "malignităţi" era indicat, în mod eronat, ca fiind "malignaţi".*

**#M12**

***PRESCRIPTORI:*** *tratamentul se iniţiază şi se continuă de medici din specialitatea dermatologie-venerologie. Aceştia au obligaţia de a introduce pacientul în Registrul Naţional de Dermatită Atopică.*

**#M12**

ANEXA 1

***SCORUL DLQI pentru adulţi***

***Scorul DLQI***

*Scorul DLQI - Dermatologic Life Quality Index a fost elaborat de Prof. A. Finlay din Marea Britanie.*

*Scorul DLQI poate fi utilizat pentru oricare afecţiune cutanată.*

*Pacientul la cele 10 întrebări referindu-se la experienţa sa din ultima săptămână. Textul chestionarului este următorul:*

***Scorul DLQI pentru adulţi***

*Unitatea sanitară: Data:*

*Nume pacient: Diagnostic:*

*Semnătura pacient: Nume şi parafă medic:*

*Adresa: Scor:*

*Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viaţa ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifaţi câte o căsuţă pentru fiecare întrebare.*

*1. În ultima săptămână, cât de mult aţi simţit* ***senzaţii de mâncărime, înţepături, dureri sau rană*** *la nivelul pielii?*

*Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc*

*2. În ultima săptămână, cât aţi fost de* ***jenat sau conştient*** *de boală datorită pielii dvs.?*

*Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc*

*3. În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dvs. de piele cu mersul la* ***cumpărături*** *sau cu* ***îngrijirea casei şi a grădinii****?*

*Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant*

*4. În ultima săptămână, cât de mult a influenţat problema dvs de piele* ***alegerea hainelor*** *cu care v-aţi îmbrăcat?*

*Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant*

*5. În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dvs. de piele* ***activităţile sociale*** *sau cele* ***de relaxare****?*

*Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant*

*6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dvs. să practicaţi un* ***sport****?*

*Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant*

*7. În ultima săptămână v-a împiedicat pielea dvs. la* ***serviciu*** *sau* ***studiu****?*

*Da/Nu Nerelevant*

*Dacă "****nu****" în ultima săptămână cât de mult a fost pielea dvs. o problemă pentru serviciu sau studii?*

*Mult/Puţin/Deloc*

*8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăţi cu* ***partenerul sau oricare din prietenii apropiaţi*** *sau* ***rude****?*

*Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant*

*9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs.* ***dificultăţi sexuale****?*

*Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant*

*10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă* ***tratamentul pentru afecţiunea dvs.****, de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?*

*Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant*

*Vă rugăm să verificaţi dacă aţi răspuns la toate întrebările. Vă mulţumesc.*

*(c)AY Finlay. GK Khan, aprilie 1992.*

*Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:*

*- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului*

*- 1 pentru "puţin"*

*- 2 pentru "mult"*

*- 3 pentru "foarte mult" şi pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.*

*Se va obţine un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieţii pacientului este mai afectată de boală.*

*Interpretarea scorului:*

*0 - 1 = fără efect asupra calităţii vieţii pacientului*

*2 - 5 = efect scăzut asupra calităţii vieţii pacientului*

*6 - 10 = efect moderat asupra calităţii vieţii pacientului*

*11 - 20 = efect important asupra calităţii vieţii pacientului*

*21 - 30 = efect foarte important asupra calităţii vieţii pacientului.*

***Scorul DLQI pentru copii (cDLQI)***

*Unitatea sanitară:*

*Data: Scor:*

*Nume: Vârsta:*

*Nume părinţi: Nume şi parafă medic*

*Adresa: Diagnostic:*

*Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viaţa ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifaţi câte o căsuţă pentru fiecare întrebare.*

*1. În ultima săptămână, cât de mult ai avut la nivelul pielii senzaţia de* ***mâncărime, rană, durere*** *sau ai simţit* ***nevoia de a te scărpina****?*

*Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc*

*2. În ultima săptămână, cât ai fost de* ***jenat sau conştient de boală, indispus sau trist*** *datorită pielii tale?*

*Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc*

*3. În ultima săptămână, cât de mult ţi-a influenţat pielea* ***relaţiile cu prietenii****?*

*Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc*

*4. În ultima săptămână, cât de mult te-ai schimbat sau ai purtat* ***haine sau încălţăminte diferită sau specială*** *din cauza pielii?*

*Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc*

*5. În ultima săptămână, cât de mult a influenţat pielea ta* ***ieşitul afară, jocurile sau activităţile preferate****?*

*Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc*

*6. În ultima săptămână, cât de mult ai evitat* ***înotul sau alte sporturi*** *din cauza problemei tale de piele?*

*Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc*

*7. Ultima săptămână a fost de* ***şcoală****? Dacă da: Cât de mult ţi-a influenţat pielea* ***lucrul la şcoală****?*

*Oprirea şcolii/Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc*

*Ultima săptămână a fost* ***vacanţă****? Dacă da: Cât de mult a influenţat problema ta de piele* ***plăcerea vacanţei****?*

*Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc*

*8. În ultima săptămână, cât de mult ai avut probleme cu alţii din cauza pielii tale pentru că* ***ţi-au pus porecle, te-au tachinat, te-au persecutat, ţi-au pus întrebări sau te-au evitat****?*

*Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc*

*9. În ultima săptămână, cât de mult ţi-a influenţat problema ta de piele* ***somnul****?*

*Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc*

*10. În ultima săptămână, cât de mult te-a deranjat* ***tratamentul*** *pentru piele?*

*Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc*

*Vă rugăm să verificaţi dacă aţi răspuns la toate întrebările. Vă mulţumesc.*

*(c)M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, mai 1993, Nu poate fi copiat fără permisiunea autorilor.*

*Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:*

*- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului*

*- 1 pentru "puţin"*

*- 2 pentru "mult"*

*- 3 pentru "foarte mult" şi pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.*

*Se va obţine un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieţii pacientului este mai afectată de boală.*

*Interpretarea scorului:*

*0 - 1 = fără efect asupra calităţii vieţii pacientului*

*2 - 5 = efect scăzut asupra calităţii vieţii pacientului*

*6 - 10 = efect moderat asupra calităţii vieţii pacientului*

*11 - 20 = efect important asupra calităţii vieţii pacientului*

*21 - 30 = efect foarte important asupra calităţii vieţii pacientului.*

**#M12**

ANEXA 2

***Declaraţie de consimţământ pacient adult***

***DECLARAŢIE DE CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT***

*Subsemnatul/Subsemnata .............................. menţionez că mi-a fost explicat pe înţelesul meu diagnosticul, planul de tratament şi mi s-au comunicat informaţii cu privire la gravitatea bolilor, precum şi posibilele reacţii adverse sau implicaţii pe termen lung asupra stării de sănătate ale terapiilor administrate, inclusiv într-o eventuală sarcină şi* ***îmi asum şi însuşesc tratamentele propuse şi voi respecta indicaţiile date****.*

*Am luat la cunoştinţă că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidenţialitatea deplină asupra datelor mele personale şi medicale, eventuala prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim. Colectarea datelor solicitate va contribui atât la îmbunătăţirea îngrijirii mele medicale, cât şi la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienţilor.*

*\_*

*|\_| (pentru paciente) Declar pe proprie răspundere că la momentul iniţierii terapiei nu sunt însărcinată şi nu alăptez şi mă oblig ca în cazul în care rămân însărcinată să anunţ medicul curant dermato-venerolog.*

*Am înţeles informaţiile prezentate şi declar în deplină cunoştinţă de cauză că mi le însuşesc în totalitate, aşa cum mi-au fost explicate de domnul/doamna dr. ..........................*

*Pacient: (completaţi cu Medic: (completaţi cu majuscule)*

*MAJUSCULE)*

*NUME ....................... NUME ..........................*

*PRENUME .................... PRENUME .......................*

*Semnătură pacient: Semnătură şi parafă medic:*

*Data: \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_*

**#M12**

ANEXA 3

***Declaraţie de consimţământ pentru pacientul pediatric***

***CONSIMŢĂMÂNT PACIENT***

*Copilul ..........................................................,*

*\_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_*

***CNP*** *copil: |\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_|*

***Subsemnaţii*** *......................................................,*

*\_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_*

*CNP: |\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_|*

*\_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_*

*CNP: |\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_||\_|*

*(se completează CNP-urile părinţilor sau aparţinătorilor)*

*Domiciliaţi în str. ........................, nr. ......, bl. ....., sc. ...., et. ...., ap. ...., sector ...., localitatea ....................., judeţul ................., telefon ................., în calitate de reprezentant legal al copilului ......................., diagnosticat cu ...................... sunt de acord să urmeze tratamentul cu ............................*

*Am fost informaţi asupra importanţei, efectelor şi consecinţelor administrării acestei terapii cu produse biologice.*

*Ne declarăm de acord cu instituirea acestui tratament precum şi a tuturor examenelor clinice şi de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.*

*Ne declarăm de acord să urmeze instrucţiunile medicului curant, să răspundem la întrebări şi să semnalăm în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.*

*\_*

*|\_| (pentru paciente) Declarăm pe proprie răspundere că la momentul iniţierii terapiei pacienta nu este însărcinată şi nu alăptează şi ne obligăm ca în cazul în care rămâne însărcinată să fie anunţat medicul curant dermato-venerolog.*

***Medicul specialist care a recomandat tratamentul:***

*...................................................................*

*Unitatea sanitară unde se desfăşoară monitorizarea tratamentului*

*...................................................................*

*Data Semnătura părinţilor sau aparţinătorilor legali*

*...............................................*

*...............................................*

*Semnătura pacientului*

*(copil peste vârsta de 14 ani) (facultativ)*

*...............................................*

*Semnătura şi parafa medicului*

**#M12**

ANEXA 4

***Fişa de evaluare şi monitorizare a pacientului adult cu D.A. forma moderat-severă aflat în tratament cu agent biologic/inhibitor de JAK***

***PACIENT***

*Nume .................... Prenume ...............................*

*Data naşterii: CNP:*

*\_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_*

*|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|*

*Adresa ............................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*Telefon ...........................*

***Medic curant dermatolog:***

*Nume ................... Prenume ..................................*

*Unitatea sanitară .................................................*

*Adresa de corespondenţă ...........................................*

*Telefon: ................ Fax .............. E-mail ...............*

*Parafa: Semnătura:*

***I. CO-MORBIDITĂŢI:***

*Pacientul a prezentat următoarele afecţiuni (bifaţi varianta corespunzătoare la* ***fiecare rubrică****, iar dacă răspunsul este* ***DA****, furnizaţi detalii)*

***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

***| |DA/|Data |Tratament |***

***| |NU |diagnostic|actual |***

***| | |(lună/an) | |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

*| Infecţii acute | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Infecţii recidivante/persistente | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| TBC - dacă nu face tratament actual, data | | | |*

*| ultimului tratament şi data ultimei | | | |*

*| evaluări ftiziologice | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| HTA | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Boala ischemică coronariană/IM | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| ICC | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Tromboflebită profundă | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| AVC | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Epilepsie | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Astm bronşic | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| BPOC | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Ulcer gastro-duodenal | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Boli hepatice | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Boli renale | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Diabet zaharat - tratament cu: | | | |*

*| \_ \_ \_ | | | |*

*| dietă |\_| oral |\_| insulină |\_| | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Afecţiuni sanguine - descrieţi | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Reacţii (boli) alergice | | | |*

*| \_ \_ | | | |*

*| locale |\_| - generale |\_| | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Afecţiuni cutanate | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Neoplasme - descrieţi localizarea | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Spitalizări | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Intervenţii chirurgicale | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Alte boli semnificative | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***II. DIAGNOSTIC ŞI ISTORIC D.A. (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)***

*Certificat de diagnostic de D.A.: anul \_ \_ \_ \_ luna \_ \_*

*Data debutului: anul \_ \_ \_ \_ luna \_ \_*

***III. TERAPII CLASICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completare pentru continuarea terapiilor***

*(în cazul modificării dozelor se trece data de începere şi de oprire pentru fiecare doză)*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|****Medicament****|****Doză****|****Data*** *|****Data*** *|****Observaţii (motivul întreruperii,*** *|*

*| | |****începerii****|****opririi****|****reacţii adverse\*), ineficienţa*** *|*

*| | | | |****etc.)*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*) termenele de "reacţii adverse" se referă la* ***reacţii adverse majore****, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează la această categorie şi nu justifică întreruperea/modificarea terapiei.*

*În caz de intoleranţă MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexaţi documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizaţi detalii privitor la altă terapie actuală.*

***IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|****Medicament****|****Doza*** *|****Din data de:*** *|****Puteţi confirma că pacientul*** *|*

*| |****actuală****| |****foloseşte continuu această doză -*** *|*

*| | | |****DA/NU*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU D.A.:***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Medicament*** *|* ***Doză*** *|* ***Data începerii*** *|* ***Observaţii (motivul*** *|*

*| | | |* ***introducerii)*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***VI. EVALUAREA CLINICĂ:***

*Date: \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ \_*

*Greutate (kg): \_ \_ \_ Talie (cm): \_ \_ \_*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| | La iniţierea| Precedent| Actual|*

*| | terapiei | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Scor SCORAD*** *| | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Scor DLQI*** *(se vor anexa formulare | | | |*

*| semnate de pacient şi semnate şi | | | |*

*| parafate de medicul dermatolog | | | |*

*| curant) | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|*

***VII. EVALUARE PARACLINICĂ:***

*Se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile, în original sau copie autentificată prin semnătura şi parafa medicului curant dermatolog*

*Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Analiza*** *|* ***Data*** *|* ***Rezultat*** *|* ***Valori*** *|*

*| | | |* ***normale*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| VSH (la o oră) | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Hemograma: | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Hb | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Hematocrit | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Număr hematii | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Număr leucocite | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Număr neutrofile | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Număr bazofile | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Număr eozinofile | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Număr monocite | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Număr limfocite | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Număr trombocite | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Altele modificate | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Creatinină | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Uree | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Electroliţi (Na+, K+) | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| TGO (ASAT) | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| TGP (ALAT) | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| GGT | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| IgE | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| LDH | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Sumar de urină | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Radiografie pulmonară | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Testul cutanat tuberculinic sau | | | |*

*| IGRA | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Alte date de laborator semnificative | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC SAU INHIBITOR JAK PROPUS:***

*\_*

***INIŢIERE*** *|\_|*

***Medicament (denumire comercială) ................... (DCI) ..................***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| | interval | administrare a | doza | mod |*

*| | | datelor | | administrare |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 | Vizita îniţială | zz/ll/a | | |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 2 | Vizita de evaluare | zz/ll/a | | |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***IX. REACŢII ADVERSE*** *(RA) legat de terapia D.A. (descriere a RA apărute de la completarea ultimei fişe de evaluare; prin RA se înţelege fiecare eveniment medical semnificativ, indiferent de relaţia de cauzalitate faţă de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puţin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariţiei/rezolvării, tratamentul aplicat):*

*...................................................................*

***X. COMPLIANŢA LA TRATAMENT:***

*\_ \_*

*Bună |\_| Necorespunzătoare |\_|*

***XI. CONCLUZII, OBSERVAŢII, RECOMANDĂRI:***

*...................................................................*

***NOTA:***

*Fişa se completează citeţ, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare şi precizând detalii acolo unde sunt solicitate.* ***Datele se introduc obligatoriu în Registrul Naţional de D.A. Este obligatorie introducerea în Registrul Naţional de D.A. şi a unui pacient care are terapie convenţională sistemică din momentul iniţierii acesteia sau din momentul preluării pacientului de către medicul dermatolog curant (cu menţionarea la rubrica de observaţii din Registru a documentelor justificative - nr. de înregistrare consultaţie, reţetă etc.) pentru a avea dovada eligibilităţii acestuia.***

*Completarea fişei se face la iniţierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea ţintei terapeutice, la şase luni de la iniţierea terapiei biologice/cu inhibitor de JAK şi apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de nevoie).*

*Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fişe ambulator, rezultate analize medicale etc.) la medicul curant pentru eventuala solicitare a forurilor abilitate.*

**#M12**

ANEXA 5

*Fişa de evaluare şi monitorizare a pacientului copil cu vârsta între 6 - 11 ani cu DA forma severă şi a pacientului adolescent cu vârsta între 12 - 17 ani cu D.A. forma moderat-severă, aflat în tratament cu agent biologic*

***PACIENT***

*Nume ................... Prenume ................................*

*Data naşterii: CNP:*

*\_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_*

*|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|*

*Adresa ............................................................*

*...................................................................*

*...................................................................*

*Telefon aparţinător legal .........................................*

***Medic curant dermatolog:***

*Nume .................... Prenume ...............................*

*Unitatea sanitară .................................................*

*Adresa de corespondenţă ...........................................*

*Telefon: ................ Fax ............. E-mail ................*

*Parafa: Semnătura:*

***I. CO-MORBIDITĂŢI:***

*Pacientul a prezentat următoarele afecţiuni (bifaţi varianta corespunzătoare la* ***fiecare rubrică****, iar dacă răspunsul este* ***DA****, furnizaţi detalii)*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| |****DA/****|****Data*** *|****Tratament****|*

*| |****NU*** *|****diagnostic****|****actual*** *|*

*| | |****(lună/an)*** *| |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Infecţii acute | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Infecţii recidivante/persistente | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| TBC - dacă nu face tratament actual, data | | | |*

*| ultimului tratament şi data ultimei | | | |*

*| evaluări ftiziologice | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| HTA | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Boala ischemică coronariană/I | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| ICC | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Tromboflebită profundă | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| AVC | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Epilepsie | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Astm bronşic | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| BPOC | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Ulcer gastro-duodenal | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Boli hepatice | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Boli renale | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Diabet zaharat - tratament cu: | | | |*

*| \_ \_ \_ | | | |*

*| dietă |\_| oral |\_| insulină |\_| | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Afecţiuni sanguine - descrieţi | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Reacţii (boli) alergice | | | |*

*| \_ \_ | | | |*

*| locale |\_| - generale |\_| | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Afecţiuni cutanate | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Neoplasme - descrieţi localizarea | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Spitalizări | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Intervenţii chirurgicale | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Alte boli semnificative | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***II. DIAGNOSTIC ŞI ISTORIC D.A. (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)***

*Certificat de diagnostic de D.A.: anul \_ \_ \_ \_ luna \_ \_*

*Data debutului: anul \_ \_ \_ \_ luna \_ \_*

***III. TERAPII CLASICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completare pentru continuarea terapiilor***

*(în cazul modificării dozelor se trece data de începere şi de oprire pentru fiecare doză)*

***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

***| Medicament | Doză | Data | Data opririi| Observaţii (motivul |***

***| | | începerii| | întreruperii, reacţii |***

***| | | | | adverse\*), ineficienţa|***

***| | | | | etc.) |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

*| | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*) termenele de "reacţii adverse" se referă la* ***reacţii adverse majore****, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează la această categorie şi nu justifică întreruperea/modificarea terapiei.*

*În caz de intoleranţă MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexaţi documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizaţi detalii privitor la altă terapie actuală.*

***IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Medicament*** *|* ***Doza*** *|* ***Din data*** *|* ***Puteţi confirma că pacientul*** *|*

*| |* ***actuală*** *|* ***de:*** *|* ***foloseşte continuu această doză*** *|*

*| | | |* ***- DA/NU*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU D.A.:***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Medicament*** *|* ***Doză*** *|* ***Data*** *|* ***Observaţii******(motivul introducerii)*** *|*

*| | |* ***începerii*** *| |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***VI. EVALUAREA CLINICĂ:***

*Date: \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ \_*

*Greutate (kg): \_ \_ \_ Talie (cm): \_ \_ \_*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| | La iniţierea| Precedent| Actual |*

*| | terapiei | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Scor SCORAD*** *| | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Scor cDLQI*** *(se vor anexa formulare| | | |*

*| semnate de părinte/tutore legal şi| | | |*

*| semnate şi parafate de medicul | | | |*

*| dermatolog curant) | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***VII. EVALUARE PARACLINICĂ:***

*Se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile, în original sau copie autentificată prin semnătura şi parafa medicului curant dermatolog*

*Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Analiza*** *|* ***Data*** *|* ***Rezultat*** *|* ***Valori*** *|*

*| | | |* ***normale*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| VSH (la o oră) | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Hemograma: | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Hb | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Hematocrit | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Număr hematii | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Număr leucocite | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Număr neutrofile | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Număr bazofile | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Număr eozinofile | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Număr monocite | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Număr limfocite | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Număr trombocite | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Altele modificate | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Creatinină | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Uree | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Electroliţi (Na+, K+) | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| TGO (ASAT) | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| TGP (ALAT) | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| GGT | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| IgE | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| LDH | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Sumar de urină | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Radiografie pulmonară | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Testul cutanat tuberculinic sau | | | |*

*| IGRA | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Alte date de laborator semnificative | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUS:***

*\_*

***INIŢIERE*** *|\_|*

***Agent biologic*** *(****denumire comercială****)* ***.................... (DCI) ....................***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| | Interval | administrare a | doza | mod |*

*| | | datelor | | administrare |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 | Vizita iniţială | zz/ll/a | | |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 2 | Vizita de evaluare | zz/ll/a | | |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***IX. REACŢII ADVERSE*** *(RA) legat de terapia D.A. (descriere a RA apărute de la completarea ultimei fişe de evaluare; prin RA se înţelege fiecare eveniment medical semnificativ, indiferent de relaţia de cauzalitate faţă de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puţin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariţiei/rezolvării, tratamentul aplicat):*

*...................................................................*

***X. COMPLIANŢA LA TRATAMENT:***

*\_ \_*

*Bună |\_| Necorespunzătoare |\_|*

***XI. CONCLUZII, OBSERVAŢII, RECOMANDĂRI:***

*...................................................................*

***NOTA:***

*Fişa se completează citeţ, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare şi precizând detalii acolo unde sunt solicitate.* ***Datele se introduc obligatoriu în Registrul Naţional de D.A. Este obligatorie introducerea în Registrul Naţional de D.A. şi a unui pacient care are terapie convenţională sistemică din momentul iniţierii acesteia sau din momentul preluării pacientului de către medicul dermatolog curant (cu menţionarea la rubrica de observaţii din Registru a documentelor justificative - nr. de înregistrare consultaţie, reţetă etc.) pentru a avea dovada eligibilităţii acestuia.***

*Completarea fişei se face la iniţierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea ţintei terapeutice, la şase luni de la iniţierea terapiei biologice şi apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de nevoie). Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fişe ambulator, rezultate analize medicale etc.) la medicul curant pentru eventuala solicitare a forurilor abilitate.*

**#M12**

ANEXA 6

***Standardul de diagnosticare a Hanifin & Rajika***

*1. Trebuie să aibă trei sau mai multe caracteristici de bază descrise mai jos*

*(1) Prurit*

*(2) Morfologia şi distribuţia tipică:*

*- Lichenificare flexurală la adulţi*

*- Erupţii faciale şi pe zonele de flexie la sugari şi copii*

*(3) Dermatită cronică sau cu recăderi*

*(4) Antecedente personale sau familiale de atopie (astm bronşic, rinită, dermatită atopică)*

*2. Trebuie să aibă trei sau mai multe caracteristici minore următoarele:*

*(1) Xeroza*

*(2) Ihtioză/hiperlinearitate palmară, keratoză pilară*

*(3) Reacţie imediată (de tip I) la testele cutanate*

*(4) IgE seric crescut*

*(5) Vârsta precoce a debutului*

*(6) Tendinţa spre infecţii cutanate (în special Staph. aureus şi herpes simplex)*

*(7) Dermatită nespecifică a mâinii sau piciorului*

*(8) Eczema mamelonară*

*(9) Cheilită*

*(10) Conjunctivită recurentă*

*(11) Pliul infraorbitar Dennie - Morgan*

*(12) Keratoconus*

*(13) Cataractă subcapsulară anterioară*

*(14) Pigmentare periorbitară*

*(15) Paloare facială, eritem facial*

*(16) Pitiriazis alb*

*(17) Pliuri anterioare ale gâtului*

*(18) Prurit indus de hipersudoraţie*

*(19) Intoleranţă la lână şi solvenţi lipidici*

*(20) Dermatita folliculară*

*(21) Intoleranţă alimentară*

*(22) Leziuni influenţate de mediu şi factori emoţionali*

*(23) Dermografism alb şi albire întârziată.*

**#M13**

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 28 cod (B01AE-B01AF): ANTICOAGULANTE ORALE NON-ANTI VITAMINA K (NOAC)***

***I. Indicaţii:***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Indicaţie | Medicamente din |Codificare|*

*| | clasa |la |*

*| | anticoagulantelor |prescriere|*

*| | orale non-anti | |*

*| | vitamina K (NOAC), | |*

*| | concentraţie | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Prevenirea accidentului vascular | Apixabanum 2,5 mg şi| 486 |*

*| cerebral şi a emboliei sistemice la| 5 mg | |*

*| pacienţii adulţi cu fibrilaţie | Dabigatranum | |*

*| atrială şi cu unul sau mai mulţi | etexilatum 110 mg şi| |*

*| factori de risc. | 150 mg | |*

*| | Edoxabanum 30 mg şi | |*

*| | 60 mg | |*

*| | Rivaroxabanum 15 mg | |*

*| | şi 20 mg | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Tratamentul trombozei venoase | Apixabanum 2,5 mg şi| 490 |*

*| profunde (TVP), al emboliei | 5 mg | |*

*| pulmonare (EP), precum şi | Edoxabanum 30 mg şi | |*

*| prevenirea TVP recurente şi a EP | 60 mg | |*

*| recurente. | Rivaroxabanum 15 mg | |*

*| | şi 20 mg | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Prevenirea evenimentelor | Apixabanum 2,5 mg | 633 |*

*| tromboembolice venoase la pacienţii| Rivaroxabanum 10 mg | |*

*| adulţi care sunt supuşi unei | | |*

*| intervenţii chirurgicale de | | |*

*| artroplastie a şoldului. | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Prevenţia primară a evenimentelor | Apixabanum 2,5 mg | 638 |*

*| tromboembolice venoase la pacienţii| Dabigatranum | |*

*| adulţi care au suferit o | etexilatum 110 mg | |*

*| intervenţie chirurgicală de | Rivaroxabanum 10 mg | |*

*| protezare completă a genunchiului. | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Rivaroxabanum, administrat | Rivaroxabanum 2,5 mg| 487 |*

*| concomitent cu acid acetilsalicilic| | |*

*| (AAS), este indicat pentru | | |*

*| prevenirea evenimentelor | | |*

*| aterotrombotice la pacienţii adulţi| | |*

*| care prezintă boală aterosclerotică| | |*

*| coronariană (BAC) sau boală | | |*

*| arterială periferică (BAP), cu risc| | |*

*| crescut de evenimente ischemice. | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***II. Criterii de includere în tratament:***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Indicaţie | Criterii de includere (indiferent de |*

*| | medicamentul recomandat) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Prevenirea accidentului | Pacienţii adulţi cu fibrilaţie atrială şi |*

*| vascular cerebral şi a | cu unul sau mai mulţi factori de risc, |*

*| emboliei sistemice la | având un scor CHA2DS2-VASC >/= 2 la |*

*| pacienţii adulţi cu | bărbaţi sau >/= 3 la femei, calculat în |*

*| fibrilaţie atrială | modul următor: |*

*| non-valvulară (FANV) şi | - insuficienţa cardiacă congestivă (semne/|*

*| cu unul sau mai mulţi | simptome de insuficienţă cardiacă sau |*

*| factori de risc cum | evidenţierea unei fracţii de ejecţie VS |*

*| sunt: accident vascular | reduse sau cardiomiopatie hipertrofică) - |*

*| cerebral sau accident | 1 punct |*

*| ischemic tranzitor (AIT)| - hipertensiune arterială sau pacientul |*

*| în antecedente; vârstă | este sub tratament antihipertensiv - 1 |*

*| >/= 75 ani; | punct |*

*| hipertensiune arterială;| - vârsta >/= 75 de ani - 2 puncte |*

*| diabet zaharat; | - diabet zaharat (glicemie "a jeun" peste |*

*| insuficienţă cardiacă | 125 mg/dl sau peste 7 mmol/l, sau |*

*| simptomatică (clasa NYHA| tratament cu hipoglicemiante orale şi/sau |*

*| >/= II). | insulină) - 1 punct |*

*| | - antecedente de accident vascular |*

*| | cerebral sau accident ischemic tranzitor |*

*| | sau tromboembolism - 2 puncte |*

*| | - istoric de boală vasculară (stenoze |*

*| | semnificative ale arterelor coronare la |*

*| | angiografie, antecedente de infarct |*

*| | miocardic, boală arterială periferică sau |*

*| | placă aortică) - 1 punct |*

*| | - vârsta între 65 - 74 ani - 1 punct |*

*| | - sex feminin - 1 punct |*

*| | NOAC se administrează şi la pacienţii |*

*| | adulţi cu fibrilaţie atrială şi cu unul |*

*| | sau mai mulţi factori de risc, având un |*

*| | scor CHA2DS2-VASC >/= 1 la bărbaţi sau >/=|*

*| | 2 la femei, atunci când beneficiul este |*

*| | considerat mai mare decât riscul de către |*

*| | medicul practician. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Tratamentul trombozei | Pacienţii adulţi cu: |*

*| venoase profunde şi al | - tromboză venoasă profundă, pentru |*

*| emboliei pulmonare şi în| tratamentul în faza acută; |*

*| prevenirea recurenţei | - embolie pulmonară, pentru tratamentul în|*

*| trombozei venoase | faza acută; |*

*| profunde şi a emboliei | - tromboză venoasă profundă, pentru |*

*| pulmonare la pacienţii | prevenirea recurenţelor; |*

*| adulţi | - embolie pulmonară, pentru prevenirea |*

*| | recurenţelor. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Prevenirea evenimentelor| Pacienţi adulţi supuşi unei intervenţii |*

*| tromboembolice venoase | chirurgicale de artroplastie a şoldului şi|*

*| la pacienţii adulţi care| care nu se încadrează în vreunul din |*

*| sunt supuşi unei | criteriile de excludere |*

*| intervenţii chirurgicale| |*

*| de artroplastie a | |*

*| şoldului | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Prevenţia primară a | Pacienţi adulţi supuşi unei intervenţii |*

*| evenimentelor | chirurgicale de artroplastie a |*

*| tromboembolice venoase | genunchiului şi care nu se încadrează în |*

*| la pacienţii adulţi care| vreunul din criteriile de excludere |*

*| au suferit o intervenţie| |*

*| chirurgicală de | |*

*| protezare completă a | |*

*| genunchiului | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Prevenirea evenimentelor| 1. pacienţi cu boală aterosclerotică |*

*| aterotrombotice la | coronariană: |*

*| pacienţii adulţi care | a) vârsta >/= 65 ani; |*

*| prezintă boală | ŞI |*

*| aterosclerotică | b) istoric de infarct miocardic în ultimii|*

*| coronariană (BAC) sau | 20 de ani SAU boală arterială coronariană |*

*| boală arterială | multivasculară (simptomatică sau cu |*

*| periferică (BAP), cu | istoric de angină stabilă sau instabilă) |*

*| risc crescut de | SAU antecedente de intervenţie coronariană|*

*| evenimente ischemice, | percutanată multivasculară SAU antecedente|*

*| administrat concomitent | de "bypass" coronarian multivascular; |*

*| cu acid acetilsalicilic | SAU |*

*| (AAS). | a) vârsta < 65 ani; |*

*| | ŞI |*

*| | b) ateroscleroză sau revascularizare în |*

*| | cel puţin două teritorii vasculare (cum ar|*

*| | fi arterele coronare, cerebrovasculare sau|*

*| | periferice) SAU pacienţi care prezintă cel|*

*| | puţin doi dintre următorii factori de |*

*| | risc: fumat, diabet zaharat tip 2, |*

*| | disfuncţie renală cu o rată estimată de |*

*| | filtrare glomerulară (eGFR) situată în |*

*| | intervalul 15 - 60 ml/min, insuficienţa |*

*| | cardiacă, accident vascular cerebral |*

*| | ischemic non-lacunar în antecedente (la |*

*| | peste o lună). |*

*| | 2. pacienţi cu boală arterială periferică:|*

*| | - antecedente de revascularizare |*

*| | (chirurgicală sau intervenţională) |*

*| | membrele inferioare; |*

*| | SAU |*

*| | - antecedente de amputare din cauza bolii |*

*| | arteriale periferice; |*

*| | SAU |*

*| | - antecedente de claudicaţie intermitentă |*

*| | cu un indice gleznă/braţ < 0,90 şi/sau |*

*| | stenoză arterială periferică semnificativă|*

*| | (>/= 50%), confirmată prin |*

*| | ultrasonografie/angiografie |*

*| | SAU |*

*| | - antecedente de revascularizare |*

*| | carotidiană (chirurgicală sau |*

*| | intervenţională) sau stenoză |*

*| | asimptomatică, semnificativă (>/= 50%), de|*

*| | artera carotidă, confirmată prin |*

*| | ultrasonografie/angiografie. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***III. Criterii de excludere/întrerupere, oprire sau modificare a tratamentului:***

*- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienţii purtători de proteze valvulare mecanice şi la pacienţii cu stenoză mitrală moderată sau severă;*

*- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă sau la cei cu afecţiune hepatică asociată cu risc de sângerare;*

*- Nu se recomandă administrarea NOAC în sarcină şi alăptare;*

*- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienţii cu clearance al creatininei < 15 ml/min sau la pacienţii dializaţi;*

*- Nu se recomandă administrarea NOAC în caz de sângerare activă sau în caz de afecţiuni care reprezintă factori de risc major pentru sângerare majoră (ulcer gastroduodenal prezent sau recent; neoplasme cu risc crescut de sângerare; traumatisme recente cerebrale sau medulare; intervenţii chirurgicale recente la nivelul creierului, măduvei spinării sau oftalmologice; hemoragie intracraniană recentă; varice esofagiene; malformaţii arteriovenoase; anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intramedulare sau intracerebrale);*

*- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienţii cu sindrom antifosfolipidic;*

*- Nu se recomandă administrarea concomitentă cu anticoagulante parenterale sau cu antivitamine K, cu excepţia protocoalelor de schimbare de la un anticoagulant la altul sau în cazul administrării concomitente de heparină nefracţionată în cursul procedurilor intervenţionale;*

*- Administrarea NOAC trebuie întreruptă cu cel puţin 24 de ore înainte de o intervenţie chirurgicală electivă sau de o procedură intervenţională cu risc scăzut sau moderat de sângerare, şi cu cel puţin 48 de ore înainte de o intervenţie chirurgicală electivă sau de o procedură invazivă cu risc crescut de sângerare. În aceste cazuri, tratamentul trebuie reluat cât mai curând posibil după intervenţie/procedură. Nu se recomandă terapia "punte" cu heparină (nefracţionată sau cu greutate moleculară mică) după oprirea NOAC;*

*- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienţii cu embolie pulmonară instabili hemodinamic sau care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară*

***IV. Contraindicaţii importante:***

*- Pacienţii purtători de proteze valvulare mecanice şi pacienţii cu stenoză mitrală moderată sau severă;*

*- Boală hepatică asociată cu o coagulopatie şi risc clinic relevant de sângerare (incluzând pacienţii cu ciroză clasele Child Pugh B şi C pentru rivaroxabanum);*

*- Sarcină şi alăptare;*

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi;*

*- Sângerare activă, semnificativă din punct de vedere clinic, sau în caz de afecţiuni care reprezintă factori de risc major pentru sângerare majoră (ulcer gastroduodenal prezent sau recent; neoplasme cu risc crescut de sângerare; traumatisme recente cerebrale sau medulare; intervenţii chirurgicale recente la nivelul creierului, măduvei spinării sau oftalmologice; hemoragie intracraniană recentă; varice esofagiene; malformaţii arteriovenoase; anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intramedulare sau intracerebrale).*

***V. Tratament: doze recomandate, mod administrare, durată***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Indicaţie | Apixabanum | Dabigatranum| Edoxabanum |Rivaroxabanum|*

*| | | etexilatum | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Prevenirea |- 5 mg (1 |- 150 mg (1 |- 60 mg (1 |- 20 mg (1 |*

*|accidentului |comprimat de |capsulă de |comprimat de |comprimat de |*

*|vascular |5 mg) |150 mg) |60 mg) |20 mg), |*

*|cerebral şi a|administrată |administrată |administrată |administrată |*

*|emboliei |oral de două |oral de două |oral o dată |oral o dată |*

*|sistemice la |ori pe zi |ori pe zi |pe zi |pe zi |*

*|pacienţii |- 2,5 mg (1 |- 110 mg (1 |- 30 mg o |- 15 mg (1 |*

*|adulţi cu |comprimat de |capsulă de |dată pe zi la|comprimat de |*

*|fibrilaţie |2,5 mg) |110 mg) de |pacienţii cu |15 mg) o dată|*

*|atrială şi cu|administrată |două ori pe |unul sau mai |pe zi la |*

*|unul sau mai |oral de două |zi la |mulţi dintre |pacienţi cu |*

*|mulţi factori|ori pe zi la |pacienţi cu |următorii |insuficienţă |*

*|de risc |pacienţii cu |vârsta peste |factori: |renală |*

*| |****cel puţin 2*** *|80 de ani şi |insuficienţă |moderată |*

*| |din |cei cărora li|renală |(clearence la|*

*| |următoarele |se |moderată |creatinină |*

*| |caracteris- |administrează|(clearence la|30 - 49 ml/ |*

*| |tici: |concomitent |creatinină |min) sau |*

*| |1) vârsta >/=|verapamil |30 - 49 ml/ |severă |*

*| |80 de ani; |- Tratament |min) sau |(clearance la|*

*| |2) greutate |de lungă |severă |creatinină |*

*| |corporală sub|durată |(clearance la|15 - 29 ml/ |*

*| |60 kg; | |creatinină |min) |*

*| |3) creatinina| |15 - 29 ml/ |- Tratament |*

*| |serică >/= | |min), |de lungă |*

*| |1.5 mg/dl | |greutate |durată |*

*| |- Tratament | |corporală | |*

*| |de lungă | |scăzută </= | |*

*| |durată | |60 kg, | |*

*| | | |utilizarea | |*

*| | | |concomitentă | |*

*| | | |a următorilor| |*

*| | | |inhibitori ai| |*

*| | | |glico- | |*

*| | | |proteinei P: | |*

*| | | |ciclosporină,| |*

*| | | |dronedaronă, | |*

*| | | |eritromicină | |*

*| | | |sau | |*

*| | | |ketoconazol. | |*

*| | | |- Tratament | |*

*| | | |de lungă | |*

*| | | |durată | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Tratamentul |- 10 mg (2 |- |- 60 mg o |- Pentru |*

*|trombozei |comprimate de| |dată pe zi, |tratamentul |*

*|venoase |5 mg) | |după |TVP sau al EP|*

*|profunde |administrată | |administrarea|acute, 15 mg |*

*|(TVP) şi al |oral de două | |iniţială de |(1 comprimat |*

*|emboliei |ori pe zi în | |anti- |de 15 mg) |*

*|pulmonare |primele 7 | |coagulante |administrată |*

*|(EP) şi în |zile, urmată | |parenterale |oral de două |*

*|prevenirea |din ziua 8 de| |timp de cel |ori pe zi în |*

*|recurenţei |5 mg de două | |puţin 5 zile.|primele 3 |*

*|trombozei |ori pe zi | |- 30 mg o |săptămâni, |*

*|venoase |timp de minim| |dată pe zi la|urmată de 20 |*

*|profunde şi a|3 luni. | |pacienţii cu |mg o dată pe |*

*|emboliei |În caz de TVP| |unul sau mai |zi începând |*

*|pulmonare la |sau EP fără | |mulţi dintre |cu ziua 22, |*

*|pacienţii |legătură cu | |următorii |timp de minim|*

*|adulţi |factori de | |factori: |3 luni; |*

*| |risc | |insuficienţă |- Tratamentul|*

*| |tranzitorii | |renală |de scurtă |*

*| |majori, TVP | |moderată |durată (de |*

*| |sau EP | |(clearence la|cel puţin 3 |*

*| |neprovocat | |creatinină |luni) este |*

*| |sau TVP sau | |30 - 49 ml/ |recomandat la|*

*| |EP recurentă,| |min) sau |pacienţii cu |*

*| |trebuie luată| |severă |TVP sau EP |*

*| |în | |(clearance la|provocată de |*

*| |considerare o| |creatinină |factori de |*

*| |durată mai | |15 - 29 ml/ |risc |*

*| |lungă a | |min), |tranzitori |*

*| |tratamentului| |greutate |majori |*

*| |iar doza | |corporală |(intervenţie |*

*| |trebuie | |scăzută </= |chirurgicală |*

*| |scăzută după | |60 kg, |majoră sau |*

*| |6 luni la 2,5| |utilizarea |traumă |*

*| |mg (1 | |concomitentă |recentă); |*

*| |comprimat de | |a următorilor|- La |*

*| |2,5 mg) de | |inhibitori ai|pacienţii cu |*

*| |două ori pe | |glico- |TVP sau EP |*

*| |zi. | |proteinei P: |fără legătură|*

*| | | |ciclosporină,|cu factorii |*

*| | | |dronedaronă, |de risc |*

*| | | |eritromicină |tranzitorii |*

*| | | |sau |majori, TVP |*

*| | | |ketoconazol. |sau EP |*

*| | | |Durata |neprovocat |*

*| | | |tratamentului|sau TVP sau |*

*| | | |pentru TVP |EP recurentă,|*

*| | | |sau EP, cât |trebuie luată|*

*| | | |şi pentru |în |*

*| | | |prevenirea |considerare o|*

*| | | |TVP/EP |durată mai |*

*| | | |recurente |lungă a |*

*| | | |trebuie |tratamentu- |*

*| | | |individuali- |lui, iar doza|*

*| | | |zată după |este de 20 mg|*

*| | | |evaluarea |(1 comprimat |*

*| | | |atentă a |de 20 mg) o |*

*| | | |beneficiului |dată pe zi; |*

*| | | |tratamentului|- La |*

*| | | |raportat la |pacienţii cu |*

*| | | |riscul |insuficienţă |*

*| | | |hemoragic. |renală |*

*| | | | |moderată |*

*| | | | |(clearance la|*

*| | | | |creatinină |*

*| | | | |30 - 49 ml/ |*

*| | | | |min) sau |*

*| | | | |severă |*

*| | | | |(clearance la|*

*| | | | |creatinină |*

*| | | | |15 - 29 ml/ |*

*| | | | |min) doza |*

*| | | | |este de |*

*| | | | |15 mg de două|*

*| | | | |ori pe zi în |*

*| | | | |primele 3 |*

*| | | | |săptămâni. |*

*| | | | |După aceea, |*

*| | | | |dacă riscul |*

*| | | | |de sângerare |*

*| | | | |depăşeşte |*

*| | | | |riscul |*

*| | | | |recurenţei |*

*| | | | |TVP şi a EP, |*

*| | | | |trebuie luată|*

*| | | | |în |*

*| | | | |considerare |*

*| | | | |reducerea |*

*| | | | |dozei de la |*

*| | | | |20 mg o dată |*

*| | | | |pe zi la 15 |*

*| | | | |mg o dată pe |*

*| | | | |zi. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Prevenirea |2,5 mg (1 |- |- |10 mg (1 |*

*|evenimentelor|comprimat de | | |comprimat de |*

*|trombo- |2,5 mg) | | |10 mg) |*

*|embolice |administrată | | |administrată |*

*|venoase la |oral de două | | |oral o dată |*

*|pacienţii |ori pe zi, | | |pe zi, |*

*|adulţi care |iniţiată în | | |iniţiată în |*

*|sunt supuşi |primele 12 | | |primele 6 |*

*|unei |până la 24 de| | |până la 10 |*

*|intervenţii |ore de la | | |ore de la |*

*|chirurgicale |intervenţia | | |intervenţia |*

*|de |chirurgicală | | |chirurgicală |*

*|artroplastie |şi continuată| | |şi continuată|*

*|a şoldului |timp de 32 de| | |timp de 5 |*

*| |zile | | |săptămâni |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Prevenţia |2,5 mg (1 |- 220 mg o |- |10 mg (1 |*

*|primară a |comprimat de |dată pe zi, | |comprimat de |*

*|evenimentelor|2,5 mg) |administrată | |10 mg) |*

*|trombo- |administrată |sub formă de | |administrată |*

*|embolice |oral de două |2 capsule de | |oral o dată |*

*|venoase la |ori pe zi, |110 mg. | |pe zi, |*

*|pacienţii |iniţiată în |- Tratamentul| |iniţiată în |*

*|adulţi care |primele 12 |trebuie | |primele 6 |*

*|au suferit o |până la 24 de|iniţiat cu o | |până la 10 |*

*|intervenţie |ore de la |singură | |ore de la |*

*|chirurgicală |intervenţia |capsulă de | |intervenţia |*

*|de protezare |chirurgicală |110 mg | |chirurgicală |*

*|completă a |şi continuată|administrată | |şi continuată|*

*|genunchiului |timp de 10 |în interval | |timp de 2 |*

*| |până la 14 de|de 1 - 4 ore | |săptămâni |*

*| |zile |de la | | |*

*| | |finalizarea | | |*

*| | |intervenţiei | | |*

*| | |chirurgicale | | |*

*| | |şi trebuie | | |*

*| | |continuat cu | | |*

*| | |2 capsule o | | |*

*| | |dată pe zi, | | |*

*| | |timp de 10 | | |*

*| | |zile. | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Prevenirea |- |- |- |- 2,5 mg (1 |*

*|evenimentelor| | | |comprimat de |*

*|atero- | | | |2,5 mg) de |*

*|trombotice la| | | |două ori pe |*

*|pacienţii | | | |zi, în |*

*|adulţi care | | | |asocierea cu |*

*|prezintă | | | |acid acetil- |*

*|boală atero- | | | |salicilic |*

*|sclerotică | | | |(aspirina) în|*

*|coronariană | | | |doză zilnică |*

*|sau boală | | | |de 75 - 100 |*

*|arterială | | | |mg |*

*|periferică, | | | |- Tratament |*

*|cu risc | | | |de lungă |*

*|crescut de | | | |durată |*

*|evenimente | | | | |*

*|ischemice, | | | | |*

*|administrat | | | | |*

*|concomitent | | | | |*

*|cu acid | | | | |*

*|acetil- | | | | |*

*|salicilic | | | | |*

*|(AAS) | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***VI. Monitorizarea tratamentului:***

*- La iniţierea tratamentului este obligatorie măsurarea clearence-ul creatininei (exclusiv prin formula Cockroft-Gault). În timpul tratamentului, monitorizarea clearence-ul creatininei se face anual. La pacienţii cu vârsta >/= 75 ani sau la pacienţii cu clearence de creatinină < 60 ml/min, precum şi ori de câte ori există o suspiciune clinică de deteriorare a funcţiei renale, monitorizarea este recomandată de 3 ori pe an.*

*- Monitorizarea tratamentului se face mai des la pacienţii la care riscul hemoragic (apreciat prin scala de risc HAS-BLED) este mai mare.*

*- În timpul tratamentului se recomandă monitorizarea pacienţilor pentru apariţia semnelor de sângerare şi întreruperea (temporară sau permanentă) administrării în cazul apariţiei de hemoragii moderate sau severe.*

*- Nu este necesară monitorizarea parametrilor de coagulare în timpul tratamentului cu NOAC. În situaţii excepţionale, în care cunoaşterea expunerii la NOAC poate influenţa deciziile clinice, de exemplu în cazul supradozajului şi al intervenţiilor chirurgicale de urgenţă, testele specifice pentru evaluarea activităţii anticoagulante pot fi utile.*

*- Administrarea de NOAC în asociere cu dublă terapie antiplachetară la pacienţi cu risc crescut de sângerare trebuie evaluată în raport cu beneficiul în ceea priveşte prevenirea evenimentelor embolice/aterotrombotice. În plus, aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi cu atenţie în vederea identificării semnelor şi simptomelor de complicaţii hemoragice şi anemie, care pot apărea după iniţierea tratamentului.*

*- La pacienţii trataţi cu edoxabanum pe o perioadă mai lungă de 1 an, se recomandă monitorizarea periodică a funcţiei hepatice.*

***VII. Prescriptori***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Indicaţie | Prescriptori |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Prevenirea accidentului vascular | medici din specialitatea |*

*| cerebral şi a emboliei sistemice | cardiologie, medicină internă, |*

*| la pacienţii adulţi cu fibrilaţie| neurologie, geriatrie, chirurgie |*

*| atrială şi cu unul sau mai mulţi | vasculară, chirurgie |*

*| factori de risc | cardiovasculară; continuarea |*

*| | tratamentului se poate face şi de|*

*| | către medicul de familie în |*

*| | dozele şi pe durata recomandată |*

*| | în scrisoarea medicală. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Tratamentul trombozei venoase | medici din specialitatea |*

*| profunde (TVP), al emboliei | cardiologie, medicină internă, |*

*| pulmonare (EP), precum şi | geriatrie, chirurgie vasculară, |*

*| prevenirea TVP recurente şi a EP | chirurgie cardiovasculară, |*

*| recurente | pneumologie, hematologie, |*

*| | oncologie; continuarea |*

*| | tratamentului se poate face şi de|*

*| | către medicul de familie în |*

*| | dozele şi pe durata recomandată |*

*| | în scrisoarea medicală. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Prevenirea evenimentelor | medici din specialitatea |*

*| tromboembolice venoase la | ortopedie şi traumatologie. |*

*| pacienţii adulţi care sunt supuşi| |*

*| unei intervenţii chirurgicale de | |*

*| artroplastie a şoldului sau | |*

*| genunchiului | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Prevenirea evenimentelor | medici din specialitatea |*

*| aterotrombotice la pacienţii | cardiologie, medicină internă, |*

*| adulţi care prezintă boală | neurologie, geriatrie, chirurgie |*

*| aterosclerotică coronariană (BAC)| vasculară, chirurgie |*

*| sau boală arterială periferică | cardiovasculară; continuarea |*

*| (BAP), cu risc crescut de | tratamentului se poate face şi de|*

*| evenimente ischemice, administrat| către medicul de familie în |*

*| concomitent cu acid | dozele şi pe durata recomandată |*

*| acetilsalicilic (AAS). | în scrisoarea medicală. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#B**

ANEXA 3

**NORME METODOLOGICE**

ART. 1

(1) La solicitarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR) şi/sau a Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate (CNAS), pentru medicamentele (DCI) noi, cu decizii de includere necondiţionată în Lista sau decizii de includere condiţionată în Lista pentru care sau încheiat contracte cost volum/cost volum rezultat, notate cu (\*\*), (\*\*)1, (\*\*)1β şi (\*\*)1Ω în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate prevăzută în anexa la Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, denumită în continuare Lista, precum şi pentru medicamentele deja incluse în Lista pentru care au fost emise de ANMDMR decizii de notare a unei DCI compensate cu (\*\*), (\*\*)1, (\*\*)2, Ministerul Sănătăţii prin direcţia de specialitate, solicită Comisiilor de specialitate elaborarea protocolul terapeutic specific pe DCI sau după caz, pe afecţiune/grup de afecţiuni.

(2) La elaborarea protocolului terapeutic se vor avea în vedere, dar fără a se limita la acestea, raportul de evaluare a tehnologiilor medicale care a stat la baza emiterii deciziilor de includere necondiţionată/condiţionată în Lista sau după caz, a deciziilor de notare a unei DCI compensate cu (\*\*), (\*\*)1, (\*\*)2 , subgrupurile populaţionale sau condiţiile specifice în care s-a încheiat contractul cost-volum/cost volum rezultat, rezumatul caracteristicilor produsului (RCP), studiile clinice, ghiduri şi protocoale de practică medicală valabile la nivel naţional, protocoalele internaţionale în domeniu.

ART. 2

Comisiile de specialitate pot iniţia, din oficiu, la solicitarea autorităţilor prevăzute la art. 1 alin. (1) sau la solicitarea deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă/reprezentantului legal al acestuia în România, modificarea sau completarea unui protocol terapeutic pentru care:

a) ANMDMR a emis decizie de includere necondiţionată în Lista sau decizie de includere condiţionată pentru care s-a renegociat contractul cost volum/cost volum rezultat în baza căruia medicamentul a fost inclus în Lista, pentru o nouă patologie/boală pentru care medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale, a demonstrat eficacitate şi siguranţă şi care este inclusă în rezumatul caracteristicilor produsului revizuit de Agenţia Europeană a Medicamentului sau ANMDMR;

b) ANMDMR a emis o decizie de adăugare pentru includerea în cadrul aceleaşi indicaţii a unei alte concentraţii, a altei forme farmaceutice, a unui segment populaţional nou, modificare a liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale;

c) Au intervenit modificări şi completări în RCP produs;

d) Au intervenit modificări şi completări în ghiduri şi protocoale de practică medicală valabile la nivel naţional sau protocoalele internaţionale în domeniu.

e) Alte situaţii identificate de comisiile de specialitate.

ART. 3

În situaţia în care două sau mai multe medicamente incluse în Lista au adresabilitate pe aceeaşi indicaţie/subgrup populaţional precum şi în situaţia în care, într-o grupă de boală prevazută în sublista C secţiunea C1 sau în cadrul unui program naţional de sănătate prevăzut în sublista C secţiunea C2 din anexa la Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, cu modificările ulterioare, există două sau mai multe medicamente cu adresabilitate pe aceeaşi indicaţie/subgrup populaţional, comisiile de specialitate pot elabora protocoale terapeutice pe afecţiune/grup de afecţiuni.

ART. 4

(1) Elaborarea, modificarea sau completarea protocoalelor terapeutice se realizează de Comisiile de specialitate în termen de maximum 30 de zile de la data primirii solicitării.

**#M17**

*(2) Protocoalele terapeutice prevăzute la alin. (1), precum şi cele modificate/completate din oficiu, asumate de majoritatea membrilor comisiei de specialitate şi avizate de preşedintele comisiei se înaintează, prin direcţia de specialitate a Ministerului Sănătăţii, ANMDMR în vederea analizării critice şi avizării, conform prevederilor legale în vigoare.*

**#B**

(3) În procesul de elaborare a protocoalelor terapeutice, membrii comisiilor de specialitate pot comunica instituţional prin mijloace de comunicare electronică şi pot utiliza platforma informatică dedicată, realizată de Ministerul Sănătăţii.

**#M17**

ART. 5

*Protocolul terapeutic va avea în vedere descrierea următoarelor elemente obligatorii:*

***I. Indicaţia terapeutică***

***II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament***

*1. Criterii de includere în tratament*

*2. Criterii de excludere*

***III. Tratament (va descrie, dar fără a se limita la acestea: doze, mod de administrare, perioada de tratament, ajustare doze, precauţii speciale pentru utilizare etc.)***

***IV. Monitorizarea tratamentului/Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice***

***V. Criterii pentru întreruperea tratamentului***

***VI. Prescriptori***

**#B**

---------------