|  |  |
| --- | --- |
| **MINISTERUL SĂNĂTĂŢII**  Nr 275 din 10 martie 2015 | **CASA NAŢIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE**  Nr 162 din 10 martie 2015 |

**ORDIN**

**privind modificarea şi completarea anexei nr. 1 la Ordinul ministrului sănătăţii publice şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008**

**ANEXA Nr. 1**

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

“I. Criterii de includere în tratamentul specific

Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 (DPP4)

Sunt indicaţi în tratamentul diabetului zaharat de tip 2:

- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătăţirea controlului glicemic, în asociere cu metformin, când dieta şi exerciţiul fizic plus metforminul doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat

- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătăţirea controlului glicemic, în asociere cu o sulfoniluree, când dieta şi exerciţiul fizic plus sulfonilureea în monoterapie la doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat şi când metforminul nu poate fi utilizat datorită contraindicaţiilor sau intoleranţei.

- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătăţirea controlului glicemic, în asociere cu o sulfoniluree şi metformin, când dieta şi exerciţiul fizic plus terapia duală cu aceste medicamente nu realizează un control glicemic adecvat.

- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, în asociere cu agonişti PPARγ când dieta şi exerciţiul fizic plus agoniştii PPARγ în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat.

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

**ANEXA Nr. 2**

1. **La Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr.23 cod (A028E) : DCI exenatidum punctul I Criterii de includere în tratamentul specific, , se modifică şi va avea următorul cuprins:**

“ **I. Criterii de includere în tratamentul specific:**

A Exenatida este indicată în tratamentul diabetului zaharat tip 2, în asociere cu metformină şi/sau cu derivaţi de sulfoniluree, la pacienţii care nu au realizat control glicemic adecvat.

1. în terapia dublă în asociere cu:

- metformina, la pacienţii cu glicemia insuficient controlată, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în doza maximă tolerată (valoarea HbA1c > 7%)

- un derivat de sulfoniluree la pacienţii care prezintă intoleranţa la metformină sau pentru care metformina este contraindicată, glicemia fiind insuficient controlată deşi măsurile de respectare a stilului de viaţă şi administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doza maximă tolerată au fost aplicate de cel puţin 3 luni. (valoarea HbA1c > 7%).

2. în terapia triplă

- la pacienţi cu DZ tip 2 la care, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în asociere cu derivaţi de sulfoniluree, în doze maxime tolerate, valoarea HbA1c > 7%.

B. Exenatida este indicată în tratamentul diabetului zaharat tip 2 ca tratament adjuvant la insulină bazală, cu sau fără metformin şi/ sau pioglitazonă la adulţii la care nu s-a obţinut un control glicemic adecvat cu aceste medicamente.”

**ANEXA Nr. 3**

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

**“I. Criterii de includere în tratamentul specific:**

Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 (DPP4)

Sunt indicaţi în tratamentul diabetului zaharat de tip 2:

- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătăţirea controlului glicemic, în asociere cu metformin, când dieta şi exerciţiul fizic plus metforminul doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat

- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătăţirea controlului glicemic, în asociere cu o sulfoniluree, când dieta şi exerciţiul fizic plus sulfonilureea în monoterapie la doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat şi când metforminul nu poate fi utilizat datorită contraindicaţiilor sau intoleranţei.

- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătăţirea controlului glicemic, în asociere cu o sulfoniluree şi metformin, când dieta şi exerciţiul fizic plus terapia duală cu aceste medicamente nu realizează un control glicemic adecvat.

- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, în asociere cu agonişti PPARγ când dieta şi exerciţiul fizic plus agoniştii PPARγ în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat.

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

1. **La protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr.27 cod (AE01E); PROTOCOL DE PRESCRIERE IN DIABETUL ZAHARAT, punctul I Criterii de includere în tratamentul specific de la Protocol terapeutic pentru Exenatida), se modifică şi va avea următorul cuprins**

“**I. Criterii de includere în tratamentul specific:**

A Exenatida este indicată în tratamentul diabetului zaharat tip 2, în asociere cu metformină şi/sau cu derivaţi de sulfoniluree, la pacienţii care nu au realizat control glicemic adecvat.

1. în terapia dublă în asociere cu:

- metformina, la pacienţii cu glicemia insuficient controlată, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în doza maximă tolerată (valoarea HbA1c > 7%)

- un derivat de sulfoniluree la pacienţii care prezintă intoleranţa la metformină sau pentru care metformina este contraindicată, glicemia fiind insuficient controlată deşi măsurile de respectare a stilului de viaţă şi administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doza maximă tolerată au fost aplicate de cel puţin 3 luni. (valoarea HbA1c > 7%).

2. în terapia triplă

- la pacienţi cu DZ tip 2 la care, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în asociere cu derivaţi de sulfoniluree, în doze maxime tolerate, valoarea HbA1c > 7%.

B. Exenatida este indicată în tratamentul diabetului zaharat tip 2 ca tratament adjuvant la insulină bazală, cu sau fără metformin şi/ sau pioglitazonă la adulţii la care nu s-a obţinut un control glicemic adecvat cu aceste medicamente.”

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

**“DCI: SAXAGLIPTINUM**

1. **Criterii de includere în tratamentul specific:**

Saxagliptina este indicată la pacienţii adulţi cu vârsta de 18 ani şi peste, diagnosticați cu T2DM în vederea ameliorării controlului glicemic

**1. în terapia orală dublă în asociere cu:**

• metformin, atunci când monoterapia cu metformin, împreună cu dieta şi exerciţiile fizice, nu asigură un control glicemic optim.

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

2. **în terapie combinată**, în asociere cu insulină, când acest tratament împreună cu dieta şi exerciţiile fizice, nu asigură un control adecvat al glicemiei

**II.** **Doze şi mod de administrare**

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

**III. Monitorizarea tratamentului**

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

**IV. Contraindicaţii**

* Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi, antecedente de reacţie de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacţie anafilactică, şoc anafilactic şi angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP4.

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

**Generale.** Saxagliptina nu trebuie utilizat la pacienţi cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

**Pancreatită**. După punerea pe piaţă a saxagliptinului s-au raportat spontan cazuri de reacţii adverse de tipul pancreatitei acute. Pacienţii trebuie informaţi cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală persistentă, severă.

**Insuficienţă renală.** Este recomandată ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală moderată sau severă. Saxagliptinul trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală severă şi nu este recomandată utilizarea la pacienţii cu boală renală în stadiul terminal.

**Insuficienţă hepatică.** Saxagliptinul trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată şi nu este recomandată la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

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

**VII. Prescriptori**. Iniţierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet in baza aprobării casei de asigurari de sanatate iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnati (medicina interna, medicina de familie) în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală şi aprobarea casei de asigurări de sănătate.

**DCI: DAPAGLIFOZINUM**

**I. Criterii de includere in tratamentul specific**

Dapaglifozin este indicat la pacienţii adulţi cu vârsta de 18 ani şi peste, cu T2DM pentru ameliorarea controlului glicemic

**tratament adjuvant asociat (dubla terapie)**

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

**II.** **Doze şi mod de administrare**

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

**III. Monitorizarea tratamentului**

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

**IV. Contraindicaţii**

Dapaglifozin este contraindicată la pacienţi cu hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi.

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

**Generale.** Dapaglifozin nu trebuie utilizat la pacienţi cu diabet zaharat de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

**Insuficienţă renală.** Eficacitatea dapagliflozin este dependentă de funcţia renală, iar eficacitatea este redusă la pacienţii care au insuficienţă renală moderată şi probabil absentă la pacienţii cu insuficienţă renală severă. Din grupul subiecţilor cu insuficienţă renală moderată o proporţie mai mare de subiecţi trataţi cu dapagliflozin a avut reacţii adverse legate de creşterea concentraţiei plasmatice a creatininei, fosforului, hormonului paratiroidian şi hipotensiune arterială, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo. Utilizarea Dapaglifozin nu este recomandată la pacienţi cu insuficienţă renală moderată până la severă. Se recomandă monitorizarea funcţiei renale înainte de iniţierea tratamentului cu dapagliflozin şi apoi cel puţin o dată pe an înainte de iniţierea tratamentului concomitent cu medicamente care pot reduce funcţia renală şi apoi periodic, în cazul unei funcţii renale apropiată de stadiul moderat al insuficienţei renale, de cel puţin 2-4 ori pe an. Dacă funcţia renală scade sub ClCr<60 ml/min sau RFGe<60 ml/min/1,73 m2, tratamentul cu dapagliflozin trebuie întrerupt.

**Insuficiența hepatică**. Experienţa obţinută din studiile clinice efectuate la pacienţii cu insuficienţă hepatică este limitată.

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

**VII. Prescriptori**: Iniţierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet in baza aprobării casei de asigurari de sanatate iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnati (medicina interna, medicina de familie) în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală şi aprobarea casei de asigurări de sănătate.

**DCI: COMBINAŢII(SITAGLIPTINUM + METFORMINUM)**

1. **Criterii de includere in tratamentul specific:**

Combinația (sitagliptina+metformin) este indicată la pacienţii adulţi, diagnosticați cu T2DM, ca adjuvant la dietă şi exerciţiu fizic, în vederea ameliorării controlului glicemic:

* la pacienţi controlaţi inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care au fost deja trataţi cu asocierea dintre sitagliptin şi metformin.
* La pacienţii controlaţi inadecvat cu doza maximă tolerata de metformin şi o sulfoniluree -terapie triplă
* La pacienţii controlaţi inadecvat cu doza maximă tolerata de metformin şi un agonist PPARy (tiazolidindionă)-terapie triplă
* La pacienţii la care doza stabilă de insulină şi metformin în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat – terapie triplă

**II.** **Doze şi mod de administrare**

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

**III. Monitorizarea tratamentului:**

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

**IV. Contraindicaţii**

Combinația (sitagliptina+metformin) este contraindicat la pacienţi cu hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi, cetoacidoză diabetică, precomă diabetică, insuficienţă renală moderată şi severă, condiţii acute cu potenţial de alterare a funcţiei renale, boală acută sau cronică, care ar putea determina hipoxie tisulară, insuficienţă hepatică, intoxicaţie alcoolică acută, alcoolism, alăptare.

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

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

**Pancreatită**. După punerea pe piaţă au fost raportate spontan reacţii adverse de pancreatită acută. Pacienţii trebuie informaţi despre simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă.

**Insuficienţă renală.** Metforminul şi sitagliptinul sunt cunoscute a fi excretate prin rinichi în mod substanţial. Acidoza lactică asociată cu metformin se intensifică cu gradul de afectare al funcţiei renale, de aceea, concentraţiile serice de creatinină trebuie determinate cu regularitate: cel puţin o dată pe an la pacienţii cu funcţie renală normală, cel puţin de două până la patru ori pe an la pacienţii cu valori ale creatininei serice la sau peste limita superioară a valorilor normale şi la pacienţii vârstnici.

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

**VII. Prescriptori**: Iniţierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet in baza aprobării casei de asigurari de sanatate iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnati (medicina interna, medicina de familie) în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală şi aprobarea casei de asigurări de sănătate.

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

1. **Criterii de includere in tratamentul specific:**

Combinația (saxagliptina+metformin) este indicata la pacienţii adulţi cu vârsta de 18 ani şi peste, diagnosticați cu T2DM în vederea ameliorării controlului glicemic la cei inadecvat controlați cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care sunt deja trataţi cu combinaţia de saxagliptin şi metformin sub formă de comprimate separate.

**II.** **Doze şi mod de administrare**

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

**III. Monitorizarea tratamentului**

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

**IV. Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi, antecedente de reacţie de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacţie anafilactică, şoc anafilactic şi angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP4, cetoacidoză diabetică, pre-comă diabetică, insuficienţă renală moderată şi severă (clearance al creatininei<60 ml/min), condiţii medicale acute cu potenţial de afectare a funcţiei renale (deshidratare, infecție severă, șoc), suferinţă acută sau cronică ce poate determina hipoxie tisulară,insuficienţă hepatică, intoxicaţie acută cu alcool etilic, alcoolism, alăptare.

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

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

**Pancreatită**. După punerea pe piaţă a saxagliptinului s-au raportat spontan cazuri de reacţii adverse de tipul pancreatitei acute. Pacienţii trebuie informaţi cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală persistentă, severă.

**Insuficienţă renală.** Deoarece metforminul este excretat renal, concentraţiile serice de creatinină trebuie determinate în mod regulat: cel puţin o dată pe an la pacienţii cu funcţie renală normală și de cel puţin două până la patru ori pe an la pacienţii cu concentraţii plasmatice ale creatininei la sau peste limita superioară a normalului şi la pacienţii vârstnici. Este recomandată ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală moderată sau severă. Saxagliptinul trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală severă şi nu este recomandată utilizarea la pacienţii cu boală renală în stadiul terminal.

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

**VII. Prescriptori**: Iniţierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet in baza aprobării casei de asigurari de sanatate iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnati (medicina interna, medicina de familie) în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală şi aprobarea casei de asigurări de sănătate. ”

**ANEXA NR 4**

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

***“II. Doze şi mod de administrare***

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

Capsulele moi se administrează oral, la distanţă de mese.

Soluţie injectabilă: doza recomandată este de 600 ULS (o fiolă soluţie injectabilă Sulodexide) pe zi, administrată intramuscular sau intravenos.

În general, este indicat să se înceapă tratamentul cu soluţia injectabilă Sulodexide şi, după 15 - 20 zile de tratament, să se continue cu capsule moi Sulodexide timp de 30 - 40 zile. Ciclul terapeutic complet se va repeta cel puţin de două ori pe an.

Doza şi frecvenţa administrării pot fi modificate la indicaţiile medicului.

Datorită toleranţei deosebite şi a procentului foarte redus al efectelor secundare (sub 1%), nu sunt date publicate ce ar recomanda scăderea dozelor, faţă de dozele recomandate uzual.

Tratamentul cu Sulodexide este un tratament de lungă durată, fiind destinat unor afecţiuni cronice şi de prevenţie a complicaţiilor diabetului.”

**ANEXA NR 5**

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

**“VIII. PRESCRIPTORI**

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

**ANEXA NR 6**

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

**“VIII. PRESCRIPTORI**

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

Anexa nr 7

**1. La protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 83 cod (L004C) DCI: BEVACIZUMABUM, punctul I, Definiţia afecţiunii se modifică şi va avea următorul cuprins:**

**“I. Definiţia afecţiunii**

* cancer colorectal
* cancer mamar”

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

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

1. Cancer colorectal:

1. pacienţi cu sau fara tratament anterior pentru stadiul metastatic;
2. vârsta > 18 ani
3. funcţie hepatică, renală şi cardiovasculară în limite normale

2.Cancer mamar:

1. Cancer mamar documentat citologic/histopatologic
2. Stadiu metastatic documentat imagistic
3. Vârsta > 18 ani”

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

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

1. Cancer colorectal:

1. 5 mg/kgc, sau 10 mg/kgc administrat o data la două săptămâni sau 7,5 mg/kgc administrat o data la 3 săptămâni, în combinaţie cu chimioterapia specifică;
2. se recomanda ca tratamentul sa se continue până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă, chiar dacă citostaticele la care s-a asociat au fost oprite (ex.: răspuns complet, reacţii adverse specifice citostaticelor)

2.Cancer mamar

1. Schema terapeutică recomandată: paclitaxel + bevacizumab, tratament de prima linie
2. Doza de Avastin este de 10 mg/kg, administrată o dată la fiecare 2 săptămâni sau 15 mg/kg, administrată o dată la fiecare 3 săptămâni, sub formă de perfuzie i.v.
3. Paclitaxel: 175 mg/mp la 3 săptămâni sau 80 mg/mp/săptămână”

**ANEXA nr. 8**

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

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

a. indicat ca monoterapie sau în asociere cu doxorubicină lipozomală pegilată sau dexametazonă la pacienţii adulţi cu mielom multiplu progresiv la care s-a administrat anterior cel puţin un tratament şi cărora li s-a efectuat un transplant de celule stem hematopoietice sau nu au indicaţie pentru un astfel de transplant.

b. indicat in asociere cu melfalan şi prednison la pacienţii adulţi cu mielom multiplu netrataţi anterior, care nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stem hematopoietice.

c. indicat în asociere cu dexametazonă sau cu dexametazonă şi talidomidă pentru iniţierea tratamentului pacienţilor adulţi cu mielom multiplu netrataţi anterior, care sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stem hematopoietice.

4 Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament) Tratamentul trebuie iniţiat şi administrat sub supravegherea unui medic calificat şi cu experienţă în utilizarea agenţilor chimioterapeutici

a. Mielom multiplu progresiv (pacienti tratati cu cel putin o terapie anterioara)

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

a.2 *Asocierea terapeutică cu doxorubicina lipozomală pegilată*

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

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

Pot fi administrate până la 8 cicluri din acest tratament asociat, atâta timp cât pacienţii nu au prezentat progresie a bolii şi tolerează tratamentul. Pacienţii care au obţinut un răspuns complet pot continua tratamentul pentru cel puţin 2 cicluri după prima dovadă a răspunsului complet, chiar dacă aceasta înseamnă tratament pentru mai mult de 8 cicluri. De asemenea, pot continua atâta timp cât tratamentul este tolerat şi continuă să răspundă la acesta, pacienţii a căror valori de paraproteină continuă să scadă dupa 8 cicluri.

a.3 *Asocierea terapeutică cu dexametazonă*

Doza de bortezomib recomandată este de 1,3 mg/m2 suprafaţă corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în zilele 1, 4, 8 şi 11, ca parte a unui ciclu de tratament cu durata de 21 de zile. Această perioadă de 3 săptămâni este considerată un ciclu de tratament. Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.Dexametazona se administrează oral în doză de 20 mg în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 şi 12 din ciclul detratament.La pacienţii care obţin un răspuns sau boala se stabilizează după 4 cicluri cu acest tratament asociat se poate continua administrarea in aceleiaşi asociere pentru maxim 4 cicluri suplimentare.

b. Mielom multiplu (pacienti netratati anterior)

b.1 pacienticare nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stem hematopoietice

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

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

b.2pacienti eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stem hematopoietice (terapie de inductie)

b.2.1 *Asocierea terapeutică cu dexametazonă*

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

b.2.2*Asocierea terapeutică cu dexametazonă şi talidomidă*

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

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

Se administrează patru cicluri ale acestei asocieri terapeutice. Se recomandă administrarea a 2 cicluri suplimentare la pacienţii care au cel puţin un răspuns parţial.”

**ANEXA nr 9**

**La protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 93, cod (L026C), DCI: TRASTUZUMABUM, punctul II Stadializarea afecţiunii şi punctul IV Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament), se modifică şi vor avea următorul cuprins:**

**“II. Stadializarea afecţiunii:**

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

....................................

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

- scheme terapeutice recomandate:

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

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

Durata tratamentului este de 12 luni sau până la recurenţa bolii

TRASTUZUMABUM: 4 mg/kg doza de încărcare administrata intravenos apoi 2 mg/kg/săpt., sau 8 mg/kg doza de încărcare administrata intravenos apoi 6 mg/kg la 21 de zile sau administrare subcutanata in doza unica 600mg/5ml la 21 de zile

Paclitaxel: 80 mg/mp/săptămână, timp de 12 săptămâni”

**Anexa nr 10**

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

**“I. Definiţia afecţiunii** - Cancer de pancreas:

**II. Stadializarea afecţiunii**

   - stadiul metastatic

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

   - pacienti netratati anterior pentru stadiul metastatic;

   - ECOG: 0-1; virsta > 18 ani

   - functie hepatica şi hematologica în limite normale.

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

   - 100 mg/zi (o tableta), în combinatie cu gemcitabina;

   - doza de erlotinib se poate reduce în caz de reactii adverse, la 50 mg/zi;

   - pina la progresia bolii (4 luni)

**V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)**

   - functia hepatica şi hemologica (lunar);

   - investigatii imagistice: eco, CT

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

   - Reacţii adverse: rash cutanat, diaree, neutropenie de gradul 3;

   - Co-morbiditati: alterarea functiei hepatice sau hematologice;

   - Non-responder: lipsa aparitiei rash-ului cutanat în primele 14 zile de tratament;

   - Non-compliant: pacientul nu ia tableta zilnic sau refuza deliberat continuarea tratamentului.

**VII. Reluare tratament (conditii) - NA**

**VIII. Prescriptori**

 iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

 Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi

**I. Definiţia afecţiunii** - Cancer pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici:

**II. Indicaţii**

1. tratament de primă linie la pacienții cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici local avansat sau metastazat (NSCLC), cu mutație activatoare ale EGFR.
2. monoterapie pentru tratamentul de intreținere la pacienții cu NSCLC locall avansat sau metastazat, cu boală stabilă după 4 cicluri de tratament chimioterapic standard de primă linie cu săruri de platină.
3. tratamentul pacienţilor cu NSCLC local avansat sau metastazat, după eşecul terapeutic a cel puţin unui regim de chimioterapie anterior.

**III. Stadializarea afecţiunii** - NSCLC avansat local sau metastazat

I**V. Criterii de includere:**

a. NSCLC local avansat/metastatic

b. Vârsta > 18 ani, status de performanţă ECOG 0-3.

c. Toate subtipurile histopatologice de NSCLC.

d. prezenta mutațiilor activatoare ale EGFR, numai pentru pacienții netratați anterior sau în timpul primei linii de chimioterapie

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

a. Doza zilnică recomandată este de 1 tabletă de 150 mg, administrată cu cel puţin o oră înainte sau două ore după masă. Când este necesară ajustarea dozei, aceasta se reduce cu câte 50 mg.

b. Tratamentul cu Erlotinibum se va continuă până la primele semne de progresie a bolii sau toxicitate inacceptabilă.

**VI. Monitorizarea tratamentului:**

a. Pacienţii vor fi urmăriţi imagistic la interval de 3 luni. În caz de progresie tumorală tratamentul va fi întrerupt.

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

a. Femei însărcinate.

b. Insuficienţă hepatică sau renală severă.

c. Hipersensibilitate severă la erlotinib sau la oricare dintre excipienţii produsului.

d. Apariţia acută inexplicabilă a unor simptome pulmonare noi şi/sau progresive ca: dispnee, tuse şi febră. Dacă este diagnosticată boala pulmonară interstiţială administrarea Erlotinibum nu mai trebuie continuată.

***VIII. Prescriptori***

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

**Anexa nr 11**

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

**“TRATAMENT**

- scheme terapeutice recomandate: paclitaxel + trastuzumab; docetaxel + trastuzumab; inhibitor de aromatază + trastuzumab.

- Trastuzumab: 4 mg/kg doza de încărcare administrata intravenos apoi 2 mg/kg/săpt., până la progresie sau administrare subcutanata in doza unica 600mg/5ml la 21 de zile

- Paclitaxel: 175 mg/m2 sau 80 mg/m2/săptămână, timp de 18 săptămâni

- Docetaxel: 100 mg/m2 q3 wk X 6.

- se opreşte în caz de progresie a bolii sau instalare de efecte secundare severe”

**Anexa nr 12**

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

**“DEFINIŢIA AFECŢIUNII:** cancer colorectal metastatic care prezintă gena RAS de tip sălbatic şi care exprimă receptorul pentru factorul de creştere epidermică (RFCE)

……………………………….

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

Cetuximab este indicat în tratamentul pacienţilor adulți cu cancer colorectal metastatic care prezintă gena RAS de tip sălbatic şi care exprimă receptorul pentru factorul de creştere epidermică (RFCE):

* ca tratament de primă linie, în asociere cu FOLFOX/FOLFIRI
* în asociere cu irinotecan, în caz de eşec al terapiei cu irinotecan.”

**Anexa nr 13**

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

 “**I. Definiţia afecţiunii:** Mezoteliom pleural malign

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

**II. Stadializarea afecţiunii:** mezoteliom pleural malign nerezecabil

**III. Criterii de includere:**

 ▪ Mezoteliom Pleural Malign documentat citologic/histopatologic, nerezecabil

 ▪ la care nu s-a administrat anterior chimioterapie

 ▪ vârsta > 18 ani

**IV. Tratament şi mod de administrare**

 ▪ Schema terapeutica recomandata: PEMETREXED + cisplatin, tratament de prima linie

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

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

Pentru a scădea toxicitatea, pacienţilor trataţi cu pemetrexed trebuie să li se administreze şi suplimentare vitaminică. Pacienţii trebuie să primească zilnic, pe cale orală, acid folic sau un produs cu multivitamine care să conţină acid folic (350 -1000 micrograme). În cele şapte zile anterioare primei doze de pemetrexed trebuie administrate cel puţin cinci doze de acid folic, iar administrarea trebuie să continue pe întregul parcurs al terapiei şi timp de 21 zile după ultima doză de pemetrexed. Pacienţilor trebuie, de asemenea, să li se administreze o doză intramusculară de vitamin B12 (1000 micrograme) în săptămâna anterioară primei doze de pemetrexed şi o dată la fiecare trei cicluri după aceasta. Următoarele injecţii de vitamină B12 se pot administra în aceeaşi zi cu pemetrexed.

**V. Contraindicaţii**

 ▪ Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

 ▪ Alăptarea trebuie întreruptă în cursul terapiei cu pemetrexed.

 ▪ Vaccinarea concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene.

**VI. Monitorizarea tratamentului**:

 ▪ Înaintea fiecărei administrări a chimioterapiei se monitorizeaza: hemogramă completă, incluzând formula leucocitară (FL) şi numărătoarea trombocitelor., se vor efectua teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcţiei renale şi hepatice.

 ▪ Înainte de începerea fiecărui ciclu al chimioterapiei, pacienţii trebuie să îndeplinească următoarele cerinţe: numărul absolut de neutrofile (NAN) trebuie să fie >= 1500 celule/mm3, iar trombocitele trebuie să fie >= 100000 celule/mm3.

 ▪ Clearance-ul creatininei trebuie să fie >= 45 ml/min.

 ▪ Bilirubina totală trebuie să fie <= 1,5 ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină (FA), aspartat amino-transferaza (ASAT sau SGOT) şi alanin amino-transferaza (ALAT sau SGPT) trebuie să fie <= 3 ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină, ASAT şi ALAT <= 5 ori limita superioară a valorii normale sunt acceptabile dacă există diseminare hepatică.

 Raspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice la interval de trei luni, în caz de progresie a bolii se intrerupe tratamentu.

**VII. Prescriptori:** medici specialisti în Oncologie Medicala

**I. Definiţia afecţiunii: Cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici.**

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

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

PEMETREXED este indicat ca monoterapie în tratamentul de întreţinere în cazul cancerului pulmonar local avansat sau metastatic, altul decât cel cu celule mici, având o altă histologie decât cea cu cellule predominant scuamoase la pacienţi a căror boală nu a progresat imediat după chimiotereapia pe bază de platină.

**II. Stadializarea afecţiunii:** NSCLC avansat sau metastatic

**III. Criterii de includere:**

• NSCLC documentat citologic/histopatologic ca fiind non-scuamos

• la care nu s-a administrat anterior chimioterapie

• vârsta > 18 ani

**IV. Tratament şi mod de administrare**

A.tratament de primă linie

Schema terapeutică recomandată: PEMETREXED + cisplatin

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

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

B monoterapie

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

Pentru a scădea toxicitatea, pacienţilor trataţi cu pemetrexed atât în prima line cât și în monoterapie în linia II-a și întreținere trebuie să li se administreze şi suplimentare vitaminică. Pacienţii trebuie să primească zilnic, pe cale orală, acid folic sau un produs cu multivitamine care să conţină acid folic (350 -1000 micrograme). În cele şapte zile anterioare primei doze de pemetrexed trebuie administrate cel puţin cinci doze de acid folic, iar administrarea trebuie să continue pe întregul parcurs al terapiei şi timp de 21 zile după ultima doză de pemetrexed. Pacienţilor trebuie, de asemenea, să li se administreze o doză intramusculară de vitamin B12 (1000 micrograme) în săptămâna anterioară primei doze de pemetrexed şi o dată la fiecare trei cicluri după aceasta. Următoarele injecţii de vitamină B12 se pot administra în aceeaşi zi cu pemetrexed.

**V. Criterii de excludere din tratament**

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

• Alăptarea

• Vaccinarea concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene.

• pentru orice tip de toxicitate hematologică sau nehematologică de grad 3 sau 4, dupa 2 scăderi succesive ale dozelor

• neurotoxicitate de grad 3 sau 4.

• progresie a bolii

**VI. Monitorizarea tratamentului:**

• Înaintea fiecărei administrări a chimioterapiei se monitorizează: hemogramă completă, incluzând formula leucocitară (FL) şi numărătoarea trombocitelor, se vor efectua teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcţiei renale şi hepatice.

• Înainte de începerea fiecărui ciclu al chimioterapiei, pacienţii trebuie să îndeplinească următoarele cerinţe: numărul absolut de neutrofile (NAN) trebuie să fie >/= 1500 celule/mm3, iar trombocitele trebuie să fie >/= 100000 celule/mm3.

• Clearance-ul creatininei trebuie să fie >/= 45 ml/min.

• Bilirubina totală trebuie să fie </= 1,5 ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină (FA), aspartat amino-transferaza (ASAT sau SGOT) şi alanin amino-transferaza (ALAT sau SGPT) trebuie să fie </= 3 ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină, ASAT şi ALAT </= 5 ori limita superioară a valorii normale sunt acceptabile dacă există diseminare hepatică.

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

**VII. Prescriptori:** medici specialişti în Oncologie Medicală”

**Anexa nr 14**

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

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

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

**1.2. Optiuni terapeutice la pacientul naiv**

* **Entecavir** 
  + - * Doza recomandată: 0,5 mg/zi
      * Durata terapiei: – până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie
      * **Observații**

La pacientul cu insuficiență renală doza de entecavir trebuie adaptată in funcție de clearence-ul la creatinină (tabel 1)

* **Tenofovir** 
  + - * Doza recomandată: 245 mg/zi
      * Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie
      * **Observații**
* În cazul schemelor terapeutice conținând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de inițierea terapiei precum şi monitorizarea funcţiei renale (clearance-ul creatininei şi concentraţia plasmatică de fosfat) la interval de patru săptămâni în primul an de tratament, şi, ulterior, la interval de trei 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 pacienții cu afectare renală anterior inițierii terapiei antivirale decât în cazul in care nu există altă opțiune terapeutică, cu doze adaptate la clearence-ul la creatinină.
* Daca sub tratament survine o creștere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearence-ul la creatinină (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de tenofovir. Dacă se consideră că beneficiile depașesc riscurile se poate administra tenofovir.
* **Adefovir** 
  + - * Doza recomandată: 10 mg/zi
      * Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie
      * **Observații:**
* În cazul schemelor terapeutice conținând adefovir se recomandă calcularea clearance-ului la creatinină înaintea inițierii terapiei, la toți pacienții. La pacienții cu funcție renală normală, se monitorizează creatinina si fosfatul seric la fiecare 3 luni in primul an de tratament si la 6 luni ulterior. Experienta clinica la pacientii in varsta de peste 65 de ani este limitata
* pentru pacientii cu insuficienta renala nu exista studii care sa demonstreze eficienta reducerii dozelor de adefovir . Daca se considera ca beneficiile depasesc riscurile se poate administra adefovir in functie de clearence-ul la creatinina dupa cum este prezentat in tabelul 1
* **Lamivudina**
  + - * Doza recomandată: 100 mg/zi
      * Durata terapiei: pana la obtinerea seroconversiei in sistemul HBs si inca 6 luni de consolidare, dupa seroconversie
      * **Observatii:**
* Se va administra doar pacientilor naivi, peste 65 de ani, la care exista risc de evolutie catre ciroza

**Tabel 1 – Adaptarea dozelor de analogi nucleozidici/nucleotidici (ANN) in functie de clearence-ul la creatinina**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Clearence-ul creatininei (ml/min)** | **Entecavir \*** | | **Adefovir** | **Tenofovir** |
| **Pacienti naivi la ANN** | **Pacienti cu rezistenta la lamivudina sau ciroza** |
| >50 | 0,5 mg/zi | 1 mg/zi | 10 mg/zi | 245 mg/zi |
| 30-49 | 0,25 mg/zi sau  0,5mg la 48h | 0,5 mg/zi | 10 mg la 48h | 245mg la 48h |
| 10-29 | 0,15 mg/zi sau  0,5mg la 72h | 0,3 mg/zi sau  0,5 mg la 48h | 10 mg la 72h | 245 mg la 72-96h |
| <10 mg | 0,05mg/zi sau  0,5 mg la 5-7 zile | 0,1 mg/zi sau  0,5 mg la 72h | Nu se recomanda | Nu se recomanda |
| pacienti hemodializati \*\* | 0,05mg/zi sau  0,5 mg la 5-7 zile | 0,1 mg/zi sau  0,5 mg la 72h | 10 mg la 7 zile | 245 mg la 7 zile |

\* la doza <0,5 mg de entecavir se recomanda solutie orala. Daca solutia orala nu este disponibila se vor administra comprimate cu spatierea dozelor

\*\* in zilele cu hemodializa entecavirul se va administra dupa sedinta de hemodializa

* **Interferon pegylat α-2a \*2**
  + - * Doza recomandată: 180 mcg / săpt
      * Durata terapiei: 48 de săptămâni

*\*2 – ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociaza cu o rata mai mica de raspuns la interferon*

**1.3. Decizia terapeutica initiala - algoritm (fig.1)**

**Fig.1 – Algoritm de tratament in hepatita cronica VHB – decizia terapeutica initiala**

AgHBs pozitiv

Repeta AgHBs dupa 6 luni pentru a demonstra ca infectia este cronica

Viremie VHB +/-

Viremie VHB sub 2000 ui/l – indiferent de statusul HBe

Viremie VHB peste 2000ui/l – indiferent de statusul HBe

ALT valoare normală

* Monitorizare TGP la 3-6 luni
* Monitorizare viremie la 6 luni initial, ulterior daca aceasta se mentine sub 2000 ui, se va efectua anual
* Daca se observa o crestre a valorii transaminazelor se va efectua si viremie

ALTpeste valoarea normală

Investigarea histologica nu este obligatorie insa este utila pentru monitorizarea ulterioara a evolutiei

PBH/fibro-actitest/Fibromax cu > A1 sau F1\*

Fibroscan >/=7KPa

PBH/FIBROMAX cu A0F0, Fibroscan <7KPa, **nu se trateaza** indiferent de valoarea viremiei

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

**TRATEAZA**

In tabelul 2 sunt prezentate tipurile de raspuns la tratamentul cu analogi nucleozidici/nucleotidici

**Tabel 2 – Tipuri de raspuns in timpul terapiei cu analogi nucleozidici/nucleotidici**

|  |  |
| --- | --- |
| **Tip de raspuns** | **Definitie** |
| **Lipsa de raspuns** | Lipsa scaderii cu cel putin 1log10 dupa 12 spt de terapie a viremiei  Lipsa scaderii cu cel putin 2 log 10 dupa 24 spt de terapie a viremiei |
| **Raspuns virusologic** | Viremie nedetectabila dupa 48 spt de terapie |
| **Raspuns partial** | Scaderea cu mai mult de 2 log a viremiei VHB fara obtinerea nedetectabilitatii la 24 de saptamani de terapie |
| - pentru pacientii care primesc antiviralele cu bariera genetica joasa (Lamivudina) si care au viremie detectabila la 48 spt se impune schimbarea terapiei antivirale  - rezistenta la lamivudina – ideal a se administra tenofovir. Daca tenofovir este indisponibil, atunci se va asocia adefovir, pastrandu-se lamivudina |
| - pentru pacientii care primesc antivirale cu bariera genetica inalta (Adefovir, Tenofovir, Entecavir) si care au viremie detectabila la 48 de spt insa dinamica viremiilor arata o scadere evidenta a valorilor acestora, se poate continua schema terapeutica. Se considera ca o viremie de sub 1000ui/ml este o viremie acceptabila pentru continuarea terapiei. Daca dupa 6 luni se constata ca viremia are tendinta la crestere, este necesara inlocuirea schemei antivirale. Va fi considerata esec terapeutic doar situatia in care viremia inregistreaza o valoare sub 1000 ui/ml insa a scazut cu mai putin de 2 log 10 fata de valoarea anterioara terapiei.  - rezistenta la adevofir – ideal a se inlocui cu tenofovir + adaugarea unui al doilea medicament la care nu e descrisa rezistenta incrucisata (lamivudina, entecavir)  - rezistenta la entecavir – se va adauga tenofovir  - rezistenta la tenofovir – desi nu a fost semnalata pana in prezent, se recomanda asocierea unui al doilea antiviral la care nu e descrisa rezistenta incrucisata (lamivudina, entecavir) |
| **Breakthrough virusologic** | cresterea cu mai mult de 1 log 10 a viremiei HBV fata 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 ulterioara a pacientilor se va face din punct de vedere virusologic astfel:

La 6 luni interval pana la obtinerea unei viremii nedetectabila

Anual pentru pacientii care au ajuns la viremie nedetectabila

Aceasta evaluare va cuprinde

* + - * ALT;
      * AgHBs/ACHBs; AgHBe/ACHBe pentru in cazul pacientilor cu AgHBe pozitiv.
      * ADN-VHB.
    - În funcţie de răspunsul biochimic şi virusologic tratamentul se va opri sau se va putea continua până la seroconversia HBs
* Creşterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creşterea viremiei la o valoarea 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.
    - Disparitia AgHBs in absenta aparitiei AC anti HBs va impune continuarea tratamentului pana la aparitia AC anti HBs
    - Apariţia Ac anti HBs impune continuarea pentru inca 6 luni a terapiei antivirale si apoi, oprirea terapiei

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

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

**Schema initiala de tratament**

**Entecavir, adefovir, tenofovir**

**Lamivudina**

Viremie spt 24

Viremie spt 24

Scadere cu ≥ 2log10

Scadere cu <2log10

Scadere cu <2log10

Scadere cu ≥ 2log10

Viremie spt 48

Rezistenta primara

Viremie spt 48

nedetectabila

detectabila

nedetectabila sau valoare sub 1000ui/ml

**SWITCH (fig.3 )**

>1000ui/ml

Se ia in discutie rezistenta dobandita daca nu se constata o scadere cu > 2log fata de valoarea de la evaluarea anterioara

Se poate continua terapia inca 6 luni urmand ca schema sa fie reevaluata dupa acest interval

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

* 6 luni pana la obtinerea nedetectabilitatii viremiei
* 12 luni dupa ce viremia devine nedetectabila

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

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

Esec la tenofovir

Esec la entecavir

Esec la adefovir

Esec la lamivudina

ATITUDINE IN CAZUL REZISTENTEI LA ANALOGI NUCLEOZI(TI)DICI

adefovir sau tenofovir

Se pastreaza tenofovir la care se adauga entecavir/lamivudina

Se pastreaza entecavir si se adauga tenofovir

Inlocuire cu tenofovir + entecavir/lamivudina

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

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

**Tabel 3 – Tipuri de raspuns la tratamentul cu interferon**

|  |  |
| --- | --- |
| **Tip de raspuns** | **Definitie** |
| **Lipsa de raspuns** | * scaderea viremiei cu ~~cel~~ mai putin 2 log 10 fata de valoarea initiala dupa 24 spt de tratament |
| **Raspuns virusologic** | * scaderea viremiei cu cel putin 2log 10 fata de valoarea initiala dupa 24 spt de tratament * viremie HBV sub 2000 ui/ml la 48 de saptamani de terapie |
| **Raspuns serologic** | * seroconversie in sistem HBe pentru pacientii HBe pozitivi * seroconversie HBs pentru pacientii HBe negativi |

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

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

- verificarea viremiei la 24 spt, la 48 spt si la 24 spt dupa terminarea terapiei

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

**Evaluare in timpul terapiei**:

* Daca in spt 24 viremia HBV nu a scazut cu cel putin 2log10 se recomanda inlocuirea cu analogi nucleozidici/nucleotidici
* Daca se constata scaderea viremiei cu 2log10 fata de baseline in spt 24, se poate continua terapia cu peginterferon alfa 2a

**Evaluare dupa terminarea terapiei antivirale:**

* Daca la terminarea terapiei viremia este > 2000 ui/ml atunci se recomanda inlocuirea cu analogi nucleotidici/nucleozidici.
* Daca viremia HBV se mentine sub 2000 ui/ml si se constata reducerea activitatii necroinflamatorii fata de momentul initial, nu se va utiliza o noua schema terapeutica iar pacientul va fi monitorizat anual.
* Daca viremia HBV este detectabila indiferent de valoare si se constata cresterea necroinflamatiei sau a gradului de fibroza fata de baseline, pacientul va primi o schema terapeutica continand analogi nucleotidici/nucleozidici.

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

**Figura 4 – Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale in hepatita conica VHB in cazul schemelor terapeutice continand interferon pegylat alfa 2a**

**Peginterferon alfa 2a**

**Viremie spt 24**

**Scadere viremie cu ≥ 2 log 10**

**Scadere viremie cu < 2 log 10**

**Continuare 48 spt**

**Viremie spt 48(EOT)**

**Switch analogi**

Viremie la 24 spt după EOT

**> 2000 ui/ml**

**< 2000 ui/ml**

**2. HEPATITA CRONICĂ CU VHB – PACIENŢI PRETRATAŢI**

Mentinere ANI/ fibroza (>/=A0F1;>/=A1F0; >/=A1F1)

**Monitorizare**

**Fibroactitest**

**Categorii de pacienţi pretrataţi:**

**I. Pacienţi pretratati cu lamivudină**

**Criterii de includere în tratament:**

* Identice cu pacienţii naivi

1. **Terapie cu lamivudina oprită cu mai mult de 6 luni anterior (fara a putea demonstra ~~esecul~~ rezistența la lamivudină)**

**Optiuni terapeutice**

* **Entecavir**
  + - * Doza recomandată: 1 mg/zi \*1
      * Durata terapiei: pana la obtinerea seroconversiei in sistemul HBs si inca 6 luni de consolidare, dupa seroconversie,
      * Se adapteaza doza la clearence-ul la creatinina (vezi tabel 1)

*\*1- in cazul pacientilor cu esec la lamivudina, rata de raspuns virusologic (viremie <300copii/ml) la doar 30-40% dintre subiecti, AASLD, EASL, APSL recomanda tenofovir sau adefovir. Se poate utiliza entecavir 1mg doar la pacientii care au fost pretratati cu lamivudina (si la care lamivudina a fost oprita de peste 6 luni) fara a putea demonstra rezistenta la aceasta.*

**sau**

* **Adefovir \*2**
  + - * Doza recomandată: 10 mg/zi
      * Durata terapiei: pana la obtinerea seroconversiei in sistemul HBs si inca 6 luni de consolidare, dupa seroconversie,
* In cazul schemelor terapeutice continand adefovir se recomanda calcularea clearance-ului la creatinina inaintea initierii terapiei, la toti pacientii. La pacientii cu functie renala normala, se monitorizeaza creatinina si fosfatul seric la fiecare 3 luni in primul an de tratament si la 6 luni ulterior. Experienta clinica la pacientii in varsta de peste 65 de ani este limitata
* pentru pacientii cu insuficienta renala nu exista studii care sa demonstreze eficienta reducerii dozelor de adefovir . Daca se considera ca beneficiile depasesc riscurile se poate administra adefovir in functie de clearence-ul la creatinina dupa cum este prezentat in tabelul 1

*\*2 – ideal este a se asocia adefovir cu lamivudina pentru a scadea riscul de rezistenta la adefovir*

*Nu este influentat de un esec anterior la lamivudina*

sau

* **Tenofovir \*3**
  + - * Doza recomandată: 245 mg/zi
      * Durata terapiei: pana la obtinerea seroconversiei in sistemul HBs si inca 6 luni de consolidare, dupa seroconversie,
* In cazul schemelor terapeutice continand tenofovir se recomanda calcularea clearance-ului creatininei inainte de initierea terapiei precum şi monitorizarea funcţiei renale (clearance-ul creatininei şi concentraţia plasmatică de fosfat) la interval de patru săptămâni în primul an de tratament, şi, ulterior, la interval de trei 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 pacientii cu afectare renala anterior initierii terapiei antivirale decat in cazul in care nu exista alta optiune terapeutica, cu doze adaptate la clearence-ul la creatinina.
  + - * Daca sub tratament survine o crestere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearence-ul la creatinina (tabel 1). Nu exista studii care sa demonstreze eficienta reducerii dozelor de tenofovir. Daca se considera ca beneficiile depasesc riscurile se poate administra tenofovir.

*\*3 Nu este influentat de un eventual esec anterior la lamivudina*

Sau

* **Interferon pegylat α-2a \*4**
  + - * Doza recomandată: 180 mcg / săpt
      * Durata terapiei: 48 de săptămâni

*\*4 – ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociaza cu o rata mai mica de raspuns la interferon*

**b. Pacienţi cu lipsă de răspuns sau eşec terapeutic in timpul terapiei cu lamivudină**

**Criterii de includere în tratament:**

Pacientii la care se semnaleaza esec in timpul terapiei cu lamivudina, fiind evidenta instalarea rezistentei, se vor trata cu:

**Optiuni terapeutice**

* **Adefovir \*2**
  + - * Doza recomandată: 10 mg/zi
      * Durata terapiei: pana la obtinerea seroconversiei in sistemul HBs si inca 6 luni de consolidare, dupa seroconversie,
* In cazul schemelor terapeutice continand adefovir se recomanda calcularea clearance-ului la creatinina inaintea initierii terapiei, la toti pacientii. La pacientii cu functie renala normala, se monitorizeaza creatinina si fosfatul seric la fiecare 3 luni in primul an de tratament si la 6 luni ulterior. Experienta clinica la pacientii in varsta de peste 65 de ani este limitata
* pentru pacientii cu insuficienta renala nu exista studii care sa demonstreze eficienta reducerii dozelor de adefovir . Daca se considera ca beneficiile depasesc riscurile se poate administra adefovir in functie de clearence-ul la creatinina dupa cum este prezentat in tabelul 1

*\*2 – ideal este a se asocia adefovir cu lamivudina pentru a scadea riscul de rezistenta la adefovir*

sau

* **Tenofovir** 
  + - * Doza recomandată: 245 mg/zi
      * Durata terapiei: pana la obtinerea seroconversiei in sistemul HBs si inca 6 luni de consolidare, dupa seroconversie,
* In cazul schemelor terapeutice continand tenofovir se recomanda calcularea clearance-ului creatininei inainte de initierea terapiei precum şi monitorizarea funcţiei renale (clearance-ul creatininei şi concentraţia plasmatică de fosfat) la interval de patru săptămâni în primul an de tratament, şi, ulterior, la interval de trei 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 pacientii cu afectare renala anterior initierii terapiei antivirale decat in cazul in care nu exista alta optiune terapeutica, cu doze adaptate la clearence-ul la creatinina.
  + - * Daca sub tratament survine o crestere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearence-ul la creatinina (tabel 1). Nu exista studii care sa demonstreze eficienta reducerii dozelor de tenofovir. Daca se considera ca beneficiile depasesc riscurile se poate administra tenofovir.

Sau

* **Interferon pegylat α-2a \*4**
  + - * Doza recomandată: 180 mcg / săpt
      * Durata terapiei: 48 de săptămâni

*\*4 – ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociaza cu o rata mai mica de raspuns la interferon*

Evaluarea sub tratament se va face ca si in cazul pacientilor naivi.

**II. Pacienţi pretratati cu alti analogi nucleozidici/nucleotidici**

Decizia terapeutica va fi similara cu cea de la pacientul naiv (vezi fig.3).

Evaluarea sub tratament se va face ca si in cazul pacientilor 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 si pacienţii naivi.

**3. CIROZA HEPATICĂ COMPENSATĂ**

**Criterii de includere în tratament**

~~-~~ viremie detectabilă, indifferent de valoare

- IgG anti-VHD negativ;

- ciroză demonstrate histologic (PBH, Fibromax sau Fibroscan)

**Optiuni terapeutice**

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

Sau

* **Adefovir** 
  + - * Doza recomandată: 10 mg/zi
      * Durata terapiei: pana la obtinerea seroconversiei in sistemul HBs si inca 6 luni de consolidare, dupa seroconversie,
      * Doza adaptata la clearence-ul la creatinina (Tabel 1)

*Ideal a se asocia cu lamivudina*

*Sau*

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

**Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, adefovir sau lamivudină**

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

**4. CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ**

**Criterii de includere în tratament:**

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

**Optiuni terapeutice**

* Daca pacientul este eligibil pentru transplant hepatic va primi entecavir 1mg/zi pre-transplant. Eligibilitatea pentru transplantul hepatic va fi stabilita de specialistii in transplant hepatic.
* Daca pacientul nu este eligibil pentru transplantul hepatic va primi lamivudina 100 mg/zi.

**Evaluarea răspunsului la tratament:**

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

**5. HEPATITA CRONICĂ prin COINFECŢIE VHB + VHC**

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

**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 coinfectatului HIV HBV care nu primeste HAART va trebui sa evite utilizarea lamivudinei, entecavirului si tenofovirului, pentru a nu determina mutatii de rezistenta ale HIV.

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

* nu se folosesc antivirale active şi pe HIV (lamivudină, tenofovir, entecavir) dacă între timp pacientul nu primise deja una din aceste terapii pentru infecţia cu HIV

**Optiuni terapeutice**

* + - * **Interferon pegylat α-2a**
        + Doza recomandată: 180μg/ săptămână,
        + Durata terapiei: 12 luni

sau

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

**6.2. Tratament doar pentru HIV – fără 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 >1log10 copii/ml faţă de nadir;

* se menţine lamivudina şi se adaugă tenofovirului 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.

1. **COINFECŢIE VHB + VHD**

**7.1. Pacient naiv**

Se pot descrie două situatii distincte in coinfectia VHB+VHD: (fig. 5)

1. Infectie VHB + VHD cu viremie VHB detectabila si viremie VHD nedetectabila
2. Infectie VHB + VHD in care atat viremia VHB cat si viremia VHD sunt detectabile

**7.1.a. terapie in situatia in care viremia VHB >2000 ui/ml si viremie VHD nedetectabila**

Pacientii co-infectati B+D cu viremie VHD nedetectabila pot fi tratati ca si pacientii monoinfectati VHB naivi. Se recomanda monitorizarea viremiei VHD anual pentru evidentierea unei eventuale reactivari a infectiei VHD.

**7.1.b. terapie in situatia in care viremia VHB si viremia VHD detectabila indiferent de valoare**

**Criterii de includere în tratament:**

* biochimic:
  + - * ALT mai mare decat valoarea maxima normala
* virusologic:
  + - * AgHBs pozitiv ;
      * AgHBe pozitiv/negativ;
      * IgG anti-HVD pozitiv;
      * ADN- VHB pozitiv sau negativ;
      * ARN- VHD pozitiv.
* Evaluarea fibrozei şi a activităţii necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibro-actitest sau PBH, tuturor pacientilor cu ALT normal, viremie VHB si viremie VHD detectabilă indiferent de valoare. Daca evaluarea histologica arata cel putin F1 sau A1 pacientii sunt eligibili pentru medicatia antivirala (prin urmare oricare dintre situatiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezinta indicatie de terapie antivirala la viremie >2000 ui/ml). Se accepta de asemenea Fibroscan la o valoare de peste 7KPa.
* vârsta
  + - * peste 18 ani cu evaluarea pacientului din punct de vedere al posibilelor comorbiditati care pot contraindica terapia cu interferon. In cazul unor astfel de comorbiditati va fi necesar avizul unui specialist ce ingrijeste boala asociata infectie B+D. Pacientul in varsta de peste 70 de ani poate primi terapie antivirala doar daca are aviz cardiologic, neurologic, pneumologic si psihiatric ca poate urma terapie antivirala.

**Optiuni terapeutice**

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

sau

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

Se **monitorizează lunar** hemograma, sau chiar saptamanal daca se constata citopenii severe.

**Monitorizarea virusologica**: - la 6 luni este necesara scaderea cu 2log a viremiei HDV

La 1 an scadere cu 1 log fata de viremia de la 6 luni, ideal ca viremia sa fie nedetectabila. Pentru pacientul la care se constata evolutie virusologica favorabila se poate continua terapia pana la 96 spt cu monitorizarea viremiei HDV din 6 in 6 luni.

**Criterii de oprire a terapiei**: In cazul in care nu se constata o scadere a viremiei VHD cu cel putin 1 log intre doua determinari la 6 luni interval, se consideră lipsa de raspuns si impune oprirea terapiei cu peginterferon.

**7.2. Pacient anterior tratat cu interferon standard sau interferon pegylat**

La pacientul care a primit anterior tratament antiviral si la care se constata reaparitia viremiei VHD se poate relua terapia antivirala ca si in cazul pacientului naiv. Schema terapeutica va fi aleasa in functie de nivelul de replicare al VHB si VHD (ca si la pacientul naiv).

**8. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB LA PACIENTUL IMUNODEPRIMAT:**

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

**Optiuni terapeutice**

* **Entecavir:**
* Doza recomandata 0,5 mg/zi

La 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 adaptata la clearence-ul la creatinina (tabel 1)

**9. HEPATITA CRONICA VHB – PACIENT PEDIATRIC**

**9.1. HEPATITA CRONICĂ CU VHB – PACIENŢI NAIVI**

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

* Varsta mai mare de 3 ani
* Copii cu greutate ≥32,6kg pentru terapia cu Entecavir
* Adolescenti cu varsta intre 12 şi < 18 ani cu greutate >/= 35 kg pentru terapia cu Tenofovir
* biochimic:
  + - ALT ≥2 x N
* virusologic:
  + - * AgHBs pozitiv – la doua determinari succesive la mai mult de 6 luni interval intre determinari
      * Indiferent de prezenta sau absenta AgHBe
      * IgG antiHVD negativ;
      * ADN- VHB ≥ 2000 UI/ ml
* Evaluarea fibrozei şi a activităţii necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibro-actitest sau PBH, tuturor pacientilor la initierea medicatiei antivirale. Indiferent de gradul de fibroza sau gradul de necroinflamatie, pacientii cu hepatita cronica VHB si viremie > 2000ui/ml, sunt eligibili pentru medicatia antivirala. Nu se accepta Fibroscan avand in vedere faptul ca nu poate evalua activitatea necroinflamatorie.
* Pentru initierea terapiei cu Entecavir transaminazele trebuie sa fie persistent crescute timp de cel putin 6 luni inainte de inceperea tratamentului la copiii cu boala hepatica compensata cu VHB cu AgHBe pozitiv si minim 12 luni la cei cu copiii cu boala hepatica compensata cu VHB cu AgHBe negativ
* Pentru initierea terapiei cu Tenofovir transaminazele trebuie sa fie persistent crescute timp de cel putin 6 luni inainte de inceperea tratamentului la copiii cu boala hepatica compensata cu VHB, indiferent de statusul Ag Hbe.

**9.1.2. Schema de tratament la pacientul naiv**

* **Interferon standard α-2b**
  + - * Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6milioane ui/m2/administrare (100 000ui/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 solutie , Adefovir nu au aprobare la pacientul cu varsta sub 18 ani.

* **Tenofovir**
* **Adolescenti cu varsta cuprinsa intre 12 si <18 ani, si greutate ≥35kg**
  + - * Doza recomandată: 245 mg/zi

Durata terapiei: nu se cunoaste durata optima a tratamentului, se recomanda ca durata terapiei sa fie pana la obtinerea seroconversiei in sistemul HBs si inca 6 luni de consolidare, dupa seroconversie

* **Entecavir** 
  + **Copii si adolescenti cu greutate de cel putin 32,6 Kg**
    - Doza recomandata este de 1 cp de 0,5 mg/zi.
    - Durata terapiei: nu se cunoaste durata optima a tratamentului, se recomanda ca durata terapiei sa fie pana la obtinerea seroconversiei in sistemul HBs si inca 6 luni de consolidare, dupa seroconversie
  + Observatii:
    - Nu a fost studiat profilul farmacocinetic la copiii si adoelscentii cu insuficienta renala si hepatica
    - Desi Entecavirul poate fi administrat de la varsta de 2 ani, deoarece solutia nu a fost inregistrata in Romania si firma producatoare nu recomanda divizarea tabletelor se impune ca restrictie de administrare greutatea minima de 32,6 kg

**9.1.3. Decizia terapeutica initiala –** se va tine cont de acelasi algoritm ca si in cazul pacientului adult (fig.1)

**9.1.4. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon – este identica cu cea prezentata in cazul adultului (tabel 3)**

**Evaluarea raspunsului la tratamentul cu interferon:**

* pentru pacientii cu hepatita cronica HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe si ACHBe la 24, 48 spt de tratament si la 24 spt post-terapie
* verificarea viremiei la 12 spt,la 24 spt, la 48 spt si la 24 spt dupa terminarea terapiei
* pentru pacientii cu viremie <2000 ui la 6 luni dupa incheierea terapiei cu interferon se va efectua o evaluare a activitatii necroinflamatorii prin Fibro-actitest sau Fibromax.
* Daca in spt 24 viremia HBV nu a scazut cu cel putin 2log10, sau la end of treatment viremia este > 2000 ui/ml atunci se recomanda intreruperea terapiei.
* Daca viremia HBV se mentine sub 2000 ui/ml si se constata reducerea activitatii necroinflamatorii fata de momentul initial, nu se va utiliza o noua schema terapeutica iar pacientul va fi monitorizat anual.
* Daca viremia HBV este detectabila indiferent de valoare si se constata mentinerea necroinflamatiei la valori similare sau mai mari, pacientul va intrerupe terapia

**Evaluarea raspunsului la tratamentul cu Entecavir si Tenofovir:**

* pentru pacientii cu hepatita cronica HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe si ACHBe la 24, 48 spt de tratament si la 24 spt post-terapie
* verificarea viremiei la 12 spt,la 24 spt, la 48 spt si la fiecare 24 spt pana la obtinerea seroconversiei si a negativarii viremiei, apoi inca 2 determinari la interval de 24 saptamani fiecare
* Daca in spt 24 viremia HBV nu a scazut cu cel putin 2log10, se recomanda intreruperea terapiei, considerandu-se rezistenta primara
* Daca viremia HBV se mentine la saptamana 48 peste 1000 ui/ml se ia in discutie rezistenta secundara si se poate continua terapia 6 luni cu revaluare .
* Daca viremia HBV este detectabila indiferent de valoare se continua terapia pana la obtinerea seroconversiei in sistemul HBs si inca 6 luni de consolidare, dupa seroconversie, cu monitorizare: viremie, AgHBs/ACHBs si AgHBe/ACHBe la 6 luni pana la obtinerea nedetectabilitatii viremiei si 12 luni dupa ce viremia devine nedetectabila

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

**Figura 6 – Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale in hepatita conica VHB in cazul schemelor terapeutice continand interferon**

**interferon alfa 2b**

**Viremie spt 24**

Scade cu > 2 log 10

Scade cu < 2 log 10

Continuare 48 spt

**Viremie spt 48(EOT)**

**Stop terapie**

< 2000 ui/ml

> 2000 ui/ml

**Fibroactitest**

Reducere ANI

Mentinere ANI

**Monitorizare**

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

**Schema initiala de tratament**

**Entecavir, Tenofovir**

Viremie spt 24

Scadere cu <2log10

Scadere cu ≥ 2log10

Rezistenta primara

Viremie spt 48

nedetectabila sau valoare sub 1000ui/ml

**Stop terapie**

>1000ui/ml

Se ia in discutie rezistenta dobandita daca nu se constata o scadere cu > 2log fata de valoarea de la evaluarea anterioara

Se poate continua terapia inca 6 luni urmand ca schema sa fie reevaluata dupa acest interval

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

* 6 luni pana la obtinerea nedetectabilitatii viremiei
* 12 luni dupa ce viremia devine nedetectabila

**9.2. HEPATITA CRONICĂ CU VHB – PACIENŢI PRETRATAŢI**

**Pacienţi cu recădere la minim 6 luni după un tratament anterior cu interferon**

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

**9.3. CIROZA HEPATICĂ COMPENSATĂ**

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

**9.4. CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ**

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

**9.5. HEPATITA CRONICĂ prin COINFECŢIE VHB + VHC**

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

**9.6. 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 6milioane ui/m2/administrare (100 000ui/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**

In acest moment nu exista terapie antivirala pentru ciroza hepatica VHB pentru aceasta categorie de pacienti

**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, Fibro-actitest sau PBH, tuturor pacientilor cu TGP normal, viremie VHB >2000 ui/ml si /sau viremie VHD pozitiva indiferent de valoare. Daca evaluarea histologica arata cel putin F1 sau A1 pacientii sunt eligibili pentru medicatia antivirala (prin urmare oricare dintre situatiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezinta indicatie de terapie antivirala la viremie >2000 ui/ml). Se accepta de asemenea Fibroscan la o valoare de peste 7KPa.

**Schema de tratament**

* + - * **Interferon standard α-2b**
        + Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6milioane ui/m2/administrare (100 000ui/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)-

In acest moment nu exista terapie antivirala pentru ciroza hepatica VHB pentru aceasta categorie de pacienti

**10. Purtători inactivi de AgHBs**

Categoria de pacienţi cu Ag HBs pozitiv și:

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

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

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

10.2 Ag HBs cantitativ peste 1000 UI/ml – pacientul se trateaza și monitorizează ca pacientul cu hepatita cronică cu VHB naiv.”

**Anexa nr 15**

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

**“B.Fome farmaceutice orale cu eliberare prelungită**

* + 1. **Indicaţii**:

Schizofrenie, tulburare afectivă bipolară (episod maniacal, episod depresiv major, prevenţia recurenţei la pacienții care au răspuns la tratamentul cu quetiapină), tulburare depresivă majoră recurentă la pacienţii cu vârsta peste 18 ani”

**Anexa nr 16**

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

**“I Indicaţii**:

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

**Anexa nr 17**

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

**“A. Forme farmaceutice** **orale şi parenterale cu eliberare imediată**

1. **Indicaţii**:

Schizofrenie, tulburare bipolară – episod maniacal şi prevenţia recurenţei

Psihiatrie pediatrică

Schizofrenia la adolescenţi cu vârsta de 15 ani şi peste

Episoadele maniacale moderate pana la severe din tulburarea bipolară I la adolescenţi cu vârsta de 13 ani şi peste( tratamentul cu durata de pana la 12 saptamani)

1. **Doze**: 10-30 mg/zi
2. **Criterii de includere**:

Diagnostic ICD 10

1. **Monitorizare**:

Toleranţă, eficacitate

1. **Evaluare**: 1-2 luni
2. **Prescriptori**:

Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie/ medic în specialitatea psihiatrie pediatrica/neuropsihiatrie infantilă

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

**B.Fome farmaceutice paranterale cu eliberare prelungită**

**I. Indicaţii**:

Tratament de intreținere la pacienții adulți cu schzofrenie stabilizați cu aripiprazol oral

1. **Doze**:

400 mg/luna( dupa prima injectie, tratamentul cu aripiprazol oral se mai administrează 14 zile consecutive )

1. **Criterii de includere**:

Diagnostic ICD 10.

1. **Monitorizare**:

Toleranţă, eficacitate,

1. **Evaluare**:

2-3 luni.

1. **Prescriptori**:

Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie”

**Anexa nr 18**

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

**“I.Indicaţii**:

Tulburare depresivă (episoade majore de depresie), Tulburări depresiv-anxioase forme uțoare, moderate ți severe, la pacienţii cu vârsta peste 18 ani

………….

**VII.Prescriptori**:

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

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

**Anexa nr 19**

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

**“I.Indicaţii:**

2. Tulburare bipolară – prevenirea recurenţelor la pacienţii cu predominenta episoadelor depresive cu vârsta peste 18 ani

**..............**

***VI. Prescriptori:***

1. *Pentru epilepsie:*

*Initiere: medicul din specialitatea neurologie sau neurologie pediatrică/neuropsihiatrie pediatrică iniţiază şi monitorizează tratamentul în funcţie de evoluţia pacientului.*

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

**Anexa nr 20**

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

**“I.Indicaţii**:

Psihiatrie adulţi – pacienți cu schizofrenie rezistentă la tratament și pacienţi cu schizofrenie, care prezintă reacţii adverse neurologice severe, care nu răspund la alte antipsihotice, incluzând antipsihoticele atipice.

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

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

**II.Doze**: 200-600 mg/zi cu titrare treptata de la 12,5 – 25 mg”

**ANEXA nr 21**

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

**“I. Criterii de includere in tratamentul specific:**

Saxagliptina este indicată la pacienţii adulţi cu vârsta de 18 ani şi peste, diagnosticați cu T2DM în vederea ameliorării controlului glicemic

**1. în terapia orală dublă în asociere cu:**

• metformin, atunci când monoterapia cu metformin, împreună cu dieta şi exerciţiile fizice, nu asigură un control glicemic optim.

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

2. **în terapie combinată**, în asociere cu insulină, când acest tratament împreună cu dieta şi exerciţiile fizice, nu asigură un control adecvat al glicemiei

**II.** **Doze şi mod de administrare**

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

**III. Monitorizarea tratamentului**

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

**IV. Contraindicaţii**

* Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi, antecedente de reacţie de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacţie anafilactică, şoc anafilactic şi angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP4.

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

**Generale.** Saxagliptina nu trebuie utilizat la pacienţi cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

**Pancreatită**. După punerea pe piaţă a saxagliptinului s-au raportat spontan cazuri de reacţii adverse de tipul pancreatitei acute. Pacienţii trebuie informaţi cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală persistentă, severă.

**Insuficienţă renală.** Este recomandată ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală moderată sau severă. Saxagliptinul trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală severă şi nu este recomandată utilizarea la pacienţii cu boală renală în stadiul terminal.

**Insuficienţă hepatică.** Saxagliptinul trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată şi nu este recomandată la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

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

**VII. Prescriptori**. Iniţierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet in baza aprobării casei de asigurari de sanatate iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnati (medicina interna, medicina de familie) în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală şi aprobarea casei de asigurări de sănătate.”

**ANEXA nr 22**

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

**“I. Criterii de includere în tratamentul specific**

Dapaglifozin este indicat la pacienţii adulţi cu vârsta de 18 ani şi peste, cu T2DM pentru ameliorarea controlului glicemic

**tratament adjuvant asociat (dubla terapie)**

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

**II.** **Doze şi mod de administrare**

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

**III. Monitorizarea tratamentului**

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

**IV. Contraindicaţii**

Dapaglifozin este contraindicată la pacienţi cu hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi.

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

**Generale.** Dapaglifozin nu trebuie utilizat la pacienţi cu diabet zaharat de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

**Insuficienţă renală.** Eficacitatea dapagliflozin este dependentă de funcţia renală, iar eficacitatea este redusă la pacienţii care au insuficienţă renală moderată şi probabil absentă la pacienţii cu insuficienţă renală severă. Din grupul subiecţilor cu insuficienţă renală moderată o proporţie mai mare de subiecţi trataţi cu dapagliflozin a avut reacţii adverse legate de creşterea concentraţiei plasmatice a creatininei, fosforului, hormonului paratiroidian şi hipotensiune arterială, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo. Utilizarea Dapaglifozin nu este recomandată la pacienţi cu insuficienţă renală moderată până la severă. Se recomandă monitorizarea funcţiei renale înainte de iniţierea tratamentului cu dapagliflozin şi apoi cel puţin o dată pe an înainte de iniţierea tratamentului concomitent cu medicamente care pot reduce funcţia renală şi apoi periodic, în cazul unei funcţii renale apropiată de stadiul moderat al insuficienţei renale, de cel puţin 2-4 ori pe an. Dacă funcţia renală scade sub ClCr<60 ml/min sau RFGe<60 ml/min/1,73 m2, tratamentul cu dapagliflozin trebuie întrerupt.

**Insuficiența hepatică**. Experienţa obţinută din studiile clinice efectuate la pacienţii cu insuficienţă hepatică este limitată.

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

**VII. Prescriptori**: Iniţierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet in baza aprobării casei de asigurari de sanatate iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnati (medicina interna, medicina de familie) în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală şi aprobarea casei de asigurări de sănătate.”

**ANEXA nr 23**

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

**“I.Criterii de includere in tratamentul specific:**

Combinația (sitagliptina+metformin) este indicată la pacienţii adulţi, diagnosticați cu T2DM, ca adjuvant la dietă şi exerciţiu fizic, în vederea ameliorării controlului glicemic:

* la pacienţi controlaţi inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care au fost deja trataţi cu asocierea dintre sitagliptin şi metformin.
* La pacienţii controlaţi inadecvat cu doza maximă tolerata de metformin şi o sulfoniluree -terapie triplă
* La pacienţii controlaţi inadecvat cu doza maximă tolerata de metformin şi un agonist PPARy(tiazolidindionă)-terapie triplă
* La pacienţii la care doza stabilă de insulină şi metformin în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat – terapie triplă

**II.** **Doze şi mod de administrare**

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

**III. Monitorizarea tratamentului:**

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

**IV. Contraindicaţii**

Combinația (sitagliptina+metformin) este contraindicat la pacienţi cu hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi, cetoacidoză diabetică, precomă diabetică, insuficienţă renală moderată şi severă, condiţii acute cu potenţial de alterare a funcţiei renale, boală acută sau cronică, care ar putea determina hipoxie tisulară, insuficienţă hepatică, intoxicaţie alcoolică acută, alcoolism, alăptare.

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

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

**Pancreatită**. După punerea pe piaţă au fost raportate spontan reacţii adverse de pancreatită acută. Pacienţii trebuie informaţi despre simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă.

**Insuficienţă renală.** Metforminul şi sitagliptinul sunt cunoscute a fi excretate prin rinichi în mod substanţial. Acidoza lactică asociată cu metformin se intensifică cu gradul de afectare al funcţiei renale, de aceea, concentraţiile serice de creatinină trebuie determinate cu regularitate: cel puţin o dată pe an la pacienţii cu funcţie renală normală, cel puţin de două până la patru ori pe an la pacienţii cu valori ale creatininei serice la sau peste limita superioară a valorilor normale şi la pacienţii vârstnici.

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

**VII. Prescriptori**: Iniţierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet in baza aprobării casei de asigurari de sanatate iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnati (medicina interna, medicina de familie) în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală şi aprobarea casei de asigurări de sănătate.”

.

**ANEXA nr 24**

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

**“I. Criterii de includere in tratamentul specific:**

Combinația (saxagliptina+metformin) este indicata la pacienţii adulţi cu vârsta de 18 ani şi peste, diagnosticați cu T2DM în vederea ameliorării controlului glicemic la cei inadecvat controlați cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care sunt deja trataţi cu combinaţia de saxagliptin şi metformin sub formă de comprimate separate.

**II.** **Doze şi mod de administrare**

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

**III. Monitorizarea tratamentului**

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

**IV. Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi, antecedente de reacţie de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacţie anafilactică, şoc anafilactic şi angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP4, cetoacidoză diabetică, pre-comă diabetică, insuficienţă renală moderată şi severă (clearance al creatininei<60 ml/min), condiţii medicale acute cu potenţial de afectare a funcţiei renale (deshidratare, infecție severă, șoc), suferinţă acută sau cronică ce poate determina hipoxie tisulară,insuficienţă hepatică, intoxicaţie acută cu alcool etilic, alcoolism, alăptare.

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

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

**Pancreatită**. După punerea pe piaţă a saxagliptinului s-au raportat spontan cazuri de reacţii adverse de tipul pancreatitei acute. Pacienţii trebuie informaţi cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală persistentă, severă.

**Insuficienţă renală.** Deoarece metforminul este excretat renal, concentraţiile serice de creatinină trebuie determinate în mod regulat: cel puţin o dată pe an la pacienţii cu funcţie renală normală și de cel puţin două până la patru ori pe an la pacienţii cu concentraţii plasmatice ale creatininei la sau peste limita superioară a normalului şi la pacienţii vârstnici. Este recomandată ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală moderată sau severă. Saxagliptinul trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală severă şi nu este recomandată utilizarea la pacienţii cu boală renală în stadiul terminal.

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

**VII. Prescriptori**: Iniţierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet in baza aprobării casei de asigurari de sanatate iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnati (medicina interna, medicina de familie) în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală şi aprobarea casei de asigurări de sănătate.”

**ANEXA nr 25**

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

“1.Definiție

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

1. Indicații:

Indacaterolum este indicat ca tratament bronhodilatator de întreţinere, pentru ameliorarea simptomelor la pacienţii adulţi cu boală pulmonară obstructivă cronică

1. Criterii de includere a pacienților

Diagnosticul de bronhopneumonie cronică obstructivă

1. Clinic
   1. Tuse

* cronică: minim trei luni pe an, doi ani consecutiv = diagnostic de bronsită cronică,
* deseori productivă, cu spută mucoasă si uneori mucopurulentă
* predominant matinală ("toaleta bronsică")
  1. - Dispnee
* simptomul central în BPOC
* apare inițial la eforturi mari: alergat, cărat greutăți mari, muncă fizică grea;
* pacientul nu mai poate face aceleasi eforturi ca persoanele de aceeasi vârstă cu el
  1. Examenul fizic
* obezitate sau hipoponderalitate
* semne de obstrucție: expir prelungit (durata auscultatorie a expirului este egală sau mai lungă decât a inspirului), raluri sibilante si ronflante, expir cu buzele țuguiate
* semne de hiperinflație: torace "în butoi" (diametru anteroposterior mărit),
* hipersonoritate la percuție, diminuarea murmurului vezicular, atenuarea zgomotelor cardiace
* semne de cord pulmonar cronic: galop drept, edeme gambiere (până la anasarcă),
* hepatomegalie de stază, jugulare turgescente
* semne de insuficiență respiratorie: cianoză centrală, flapping tremor, alterarea stării de constiență

1. **Spirometric.**

Obstrucția căilor aeriene este definită ca:

* VEMS < 80% din valoarea prezisă si
* VEMS/CVF < 70% din valoarea prezisă

VEMS - volum expirator maxim în prima secundă

CVF - capacitate vitală forțată

1. Inițierea tratamentului si doze

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

1. **Monitorizarea tratamentului**

Se face pe baza semnelor clinice si spirometrie

1. **Intreruperea tratamentului**

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

1. **Prescriptori**

Initierea se va face de catre medicii din specialitatea pneumologie, alergologie, medicina interna iar continuarea se poate face şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medical”

**ANEXA nr 26**

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

“I. Definiție

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

II.Indicații:

Glicopironium este indicat ca tratament bronhodilatator de întreţinere, pentru ameliorarea simptomelor la pacienţii adulţi cu boală pulmonară obstructivă cronică

III Criterii de includere a pacienților

Diagnosticul de bronhopneumonie cronică obstructivă

**1.Clinic**

* 1. Tuse
* cronică: minim trei luni pe an, doi ani consecutiv = diagnostic de bronsită cronică,
* deseori productivă, cu spută mucoasă si uneori mucopurulentă
* predominant matinală ("toaleta bronsică")
  1. - Dispnee
* simptomul central în BPOC
* apare inițial la eforturi mari: alergat, cărat greutăți mari, muncă fizică grea;
* pacientul nu mai poate face aceleasi eforturi ca persoanele de aceeasi vârstă cu el
  1. Examenul fizic
* obezitate sau hipoponderalitate
* semne de obstrucție: expir prelungit (durata auscultatorie a expirului este egală sau mai lungă decât a inspirului), raluri sibilante si ronflante, expir cu buzele țuguiate
* semne de hiperinflație: torace "în butoi" (diametru anteroposterior mărit),
* hipersonoritate la percuție, diminuarea murmurului vezicular, atenuarea zgomotelor cardiace
* semne de cord pulmonar cronic: galop drept, edeme gambiere (până la anasarcă),
* hepatomegalie de stază, jugulare turgescente
* semne de insuficiență respiratorie: cianoză centrală, flapping tremor, alterarea stării de constiență
  + 1. **. Spirometric.**

Obstrucția căilor aeriene este definită ca:

* VEMS < 80% din valoarea prezisă si
* VEMS/CVF < 70% din valoarea prezisă

VEMS - volum expirator maxim în prima secundă

CVF - capacitate vitală forțată

IV Inițierea tratamentului si doze

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

**V Monitorizarea tratamentului**

Se face pe baza semnelor clinice si spirometrie

**VI Intreruperea tratamentului**

* Apariția semnelor de hipersensibilitate: reacții alergice, angioedem (inclusive dificultăți la respirație sau inghițire, umflare a limbii, buzelor și feței), urticarie sau erupții cutanate
* Bronhospasm paradoxal
* Efecte anticolinergice

VII Prescriptori

Initierea se va face de catre medicii din specialitatea pneumologie, alergologie, medicina interna iar continuarea se poate face şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medical”

**ANEXA nr 27**

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

“Indicaţii

Tratamentul anemiei (hemoglobină sub 11g/dL) din Boala cronică de rinichi, atât la pacienții în faza predializă cât și la pacienții supuți dializei dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei şi a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (feritină serică peste 200 ng/mL şi indice de saturare a trans­fe­ri­nei peste 20%)**.**

## Tratament

### Obiectivul tratamentului

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

### Doze

1. Doza iniţială

a. la pacienții in faza predializă doza recomandată este de 1,2 micrograme/kg, administrată o dată pe lună în injecţie unică subcutanată sau 0.6 mcg/kg odată la două săptămâni în injecţie unică intravenoasă sau subcutanat

b. la pacienții dializați 0.6 mcg/kg odată la două săptămâni (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), în injecţie unică intravenoasă sau subcutanat

Ajustarea dozei se face în funcţie de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei ţintă, dar nu mai frecvent de o dată pe lună:

* 1. dacă Hb creşte cu mai mult de 1g/dL la 2 săptămâni sau valoarea Hb se apropie de 12 g/dl (7,45 mmol/l), se reduce doza cu 25%;
  2. dacă Hb creşte cu mai puţin de 0,5g/dL la 2 săptămâni, se creşte doza cu 25%;
  3. dacă Hb creşte cu 0,5-1g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE(agenti de stimulare a eritropoezei) nu se modifică.

2. După atingerea Hb ţintă, doza de metoxipolietilenglicol epoietin beta se reduce cu 25% pe lună până la doza de în­tre­ţi­ne­re, respectiv doza minimă care asigură menţinerea nivelului ţintă al Hb . Administrarea se face pe cale subcutantată sau intravenoasă, o dată la două săptămâni sau subcutanat o dată pe lună. La pacienţii trataţi o dată la fiecare 2 săptămâni, a căror valoare a hemoglobinei este de peste 10 g/d (6,21 mmol/l), se poate administra MPGE o dată pe lună, în doză de 2 ori mai mare decât doza administrată anterior o dată la fiecare 2 săptămâni.

Doza de întreţinere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menţine între 11-12g/dL. Tratamentul cu MPGE este întrerupt dacă:

* 1. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi trataţi cu metoxipolietilenglicol epoietin beta este mai mare de 13,5g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;
  2. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5-1g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1-2 unităţi de masă eritrocitară pentru menţinerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub 10 x 109/L) şi hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roşii (sub 5% eritroblaşti, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roşii) şi evidenţierea anticorpilor serici blocanţi anti-eritropoietină.

### Monitorizare

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreţinere şi lunar după stabilirea dozei de întreţinere.
2. Indicele de saturare a transferinei şi feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu metoxipolietilenglicol epoetinum beta.

## Prescriptori

Medici din specialitatea nefrologie.”

**ANEXA nr 28**

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

**“Indicaţii**

1. Tratamentul anemiei (hemoglobină sub 11g/dL) din Boala cronică de rinichi, atat la pacienții în faza predializă cât și la pacienții supuți dializei, dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei şi a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (feritină serică peste 200 ng/mL şi indice de saturare a trans­fe­ri­nei peste 20%) .

## Tratament

### Obiectivul tratamentului

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

### Doze

#### Doza iniţială

Este de 50 UI/kg de 3 ori pe săptămână, subcutanat sau intravenos la bolnavii hemodializaţi şi la cei predializaţi, şi de 50 UI/kg de 2 ori pe săptămână la bolnavii dializaţi peritoneal.

#### Ajustarea dozei initiale

Se face în funcţie de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei ţintă:

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

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

#### Doza de întreținere

După atingerea Hb ţintă, doza de ASE trebuie redusă până la doza de în­tre­ţi­ne­re, respectiv doza minimă care asigură menţinerea nivelului ţintă al Hb, administrată subcutanat sau intravenos.

Doza săptămânală totală recomandată este între 75 şi 300 UI/kg pentru bolnavii hemodializaţi.

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

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

#### Doza de întreţinere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menţine între 11-12g/dL.

#### Tratamentul cu epoetinum zeta este întrerupt dacă:

1. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi trataţi cu epoetinum zeta este mai mare de 13,5g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;
2. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5-1g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1-2 unităţi de masă eritrocitară pentru menţinerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub 10 x 109/L) şi hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roşii (sub 5% eritroblaşti, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roşii) şi evidenţierea anticorpilor serici blocanţi anti-eritropoietină.

### Monitorizare

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

## Prescriptori

Medici din specialitatea nefrologie “