

11. După protocolul terapeutic corespunzător poziției 192 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției 193: DCI Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum + Dasabuvirum, cu următorul cuprins:

„DCI: OMBITASVIRUM + PARITAPREVIRUM +

RITONAVIRUM + DASABUVIRUM

I. Pacienții cu fibroză hepatică severă: F4 — Cirozele hepatice HCV compensate (Child A)

1. Genotipul 1b

a) Pacienți fără tratament antiviral anterior (pacienți «naivi»)

A. Criterii de includere:

— Fibroza F4 (Metavir) determinată prin:

- Puncție biopsie hepatică (PBH) sau

- Fibromax

— ARN-VHC cantitativ — indiferent de valoare (determinarea ARN-VHC cantitativ se va realiza prin metode a căror sensibilitate este de minimum 15 UI/ml.);

— transaminazele serice (ALT, AST), indiferent de valoare;

— hemograma: la valori ale hemoglobinei sub 10 mg/dl se va lua în considerare reducerea dozelor de Ribavirină sau chiar renunțarea la Ribavirină (dacă anemia se agravează sub tratament);

— creatinina serică: insuficiența renală nu contraindică tratamentul, ci impune o urmărire atentă;

— albumina serică;

— bilirubina;

— INR;

— alfa-fetoproteina. Pentru valori în afara limitelor normale, de infirmat imagistic diagnosticul de hepatocarcinom;

— ecografia abdominală (diagnosticul diferențial al nodulilor hepatici va impune și ecografia cu contrast, CT și/sau IRM.);

— test de sarcină negativ pentru femeile la vârsta fertilă;

— Documente medicale care să ateste ciroza compensată (Child-Pugh A — scor 5—6 puncte) (lipsa ascitei, encefalopatiei hepatice, icterului, HDS)

B. Tratament

Posologie: Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum 2 comprimate dimineața cu alimente, Dasabuvirum 1 comprimat dimineața și 1 comprimat seara cu alimente. Se asociază Ribavirină în dozele: 1.000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg și 1.200 mg/zi la pacienții cu greutate > 75 kg.

Durata tratamentului: 12 săptămâni

C. Monitorizarea tratamentului:

— în prima lună hemograma (pentru depistarea eventualelor efecte adverse ale Ribavirinei);

— în săptămâna a 12-a se determină ALT, AST, ARN-VHC-cantitativ.

— După 12 săptămâni de la încheierea tratamentului se determină din nou ARN-VHC cantitativ.

— Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare ciroza decompensată (de exemplu ascita, encefalopatia portală etc.) cu sau fără creșterea nivelurilor bilirubinei și/sau transaminazelor.

D. Criterii de evaluare a rezultatului medical:

— răspuns viral la tratament: ARN VHC — nedetectabil la sfârșitul tratamentului;

— răspuns viral susținut: ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului și la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

Tratament fără obținerea rezultatului medical:

— eșec terapeutic: ARN-VHC detectabil la sfârșitul tratamentului;

— recădere ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului, dar detectabil la 12 săptămâni după terminarea tratamentului

E. Contraindicații:

— cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă: Child-Pugh B și C > 6 puncte);

— cirozele hepatice cu noduli displazici;

— cirozele hepatice cu componentă etanolică dacă pacientul nu este în abstenență de cel puțin 3 luni;

— la pacienții care fac tratament cu următoarele medicamente, iar acestea nu pot fi întrerupte pe durata tratamentului antiviral:

- substraturi CYP3A4: clorhidrat de alfuzosin, amiodaronă, astemizol, terfenadină, colchicină (la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică), ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergometrină, acid fusidic, lovastatină, simvastatină, atorvastatină, midazolam administrat pe cale orală, triazolam, pimozidă, quetiapină, chinidină, salmeterol, sildenafil (atunci când se utilizează în tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare), ticagrelor;

- inductori enzimatici: carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, efavirenz, nevirapină, etravirină, enzalutamidă, mitotan, rifampicină, sunătoare (*Hipericum perforatum*)]

- inhibitori CYP3A4: cobicistat, indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, conivaptan;

- inhibitor CYP2C8: gemfibrozil

— Medicamentele care, în conformitate cu rezumatul caracteristicilor produsului, diminuează sau împiedică obținerea rezultatului medical.

F. Prescriptori

Medici din specialitatea gastroenterologie din centrele: București, Brașov, Cluj, Constanța, Craiova, Galați, Iași, Sibiu, Oradea, Târgu Mureș, Timișoara și medicii din specialitatea boli infecțioase din centrele: București, Brașov, Cluj, Iași, Timișoara

b) Pacienții cu tratament antiviral anterior standard (Interferon Pegilat alfa 2a sau alfa 2b plus Ribavirină) — Pacienți «experimentați» cu fibroză severă — F4 —
Ciroze hepatice compensate (Child A)

A. Criterii de includere:

— Pacienții care au făcut tratament anterior cu Interferon pegilat + Ribavirină și care au avut:

- lipsa de răspuns primar (tratament întrerupt la 3 luni datorită scăderii cu mai puțin de 2 log₁₀ a ARN VHC);

- răspuns parțial ARN VHC detectabil la 6 luni de la începerea tratamentului);

- pierderea răspunsului viral (pozitivarea ARN VHC în cursul tratamentului «breakthrough») și
 - recăderea (pozitivarea ARN VHC după ce s-a obținut răspunsul viral sau viral susținut.
- Fibroza F4 (Metavir) determinată prin:
- Puncție biopsie hepatică (PBH) sau
 - Fibromax;
- ARN-VHC cantitativ-indiferent de valoare;
- transaminazele serice (ALT, AST) indiferent de valoare;
- hemograma: la valori ale Hemoglobinei sub 10 mg/dl se va lua în considerare reducerea dozelor de Ribavirină sau chiar renunțarea la Ribavirină (dacă anemia se agravează sub tratament);
- creatinina serică: insuficiența renală nu contraindică tratamentul, ci impune o urmărire atentă.
- albumina serică;
- bilirubina;
- INR;
- alfa-fetoproteina. Pentru valori în afara limitelor normale, de infirmat imagistic diagnosticul de hepatocarcinom;
- ecografia abdominală (diagnosticul diferențial al nodulilor hepatici va impune și ecografia cu contrast, CT și/sau IRM);
- test de sarcină negativ pentru femeile la vârsta fertilă
- documente medicale care să ateste ciroza compensată (Child-Pugh A—scor 5—6 puncte) (lipsa ascitei, encefalopatiei hepatice, icterului, HDS)

B. Tratament

Posologie: Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum 2 comprimate dimineața cu alimente, Dasabuvirum 1 comprimat dimineața și 1 comprimat seara cu alimente. Se asociază Ribavirină în dozele: 1.000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg și 1.200 mg/zi la pacienții cu greutate > 75 kg.

Durata tratamentului: 12 săptămâni

C. Monitorizarea tratamentului:

— în prima lună hemograma (pentru depistarea eventualelor efecte adverse ale Ribavirinei);

— în săptămâna a 12-a se determină ALT, AST, ARN-VHC-cantitativ.

— După 12 săptămâni de la încheierea tratamentului se determină din nou ARN-VHC cantitativ.

— Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare ciroza decompensată (de exemplu, ascita, encefalopatia portală etc.) cu sau fără creșterea nivelurilor bilirubinei și/sau transaminazelor.

D. Criterii de evaluare a rezultatului medical:

— răspuns viral la tratament: ARN-VHC — nedetectabil la sfârșitul tratamentului;

— răspuns viral susținut: ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului și la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

Tratament fără obținerea rezultatului medical:

— eșec terapeutic: ARN-VHC detectabil la sfârșitul tratamentului;

— recădere ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului, dar detectabil la 12 săptămâni după terminarea tratamentului

E. Contraindicații:

— cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă: Child-Pugh B și C, scor > 6 puncte);

— cirozele hepatice cu noduli displazici;

— cirozele hepatice cu componentă etanolică dacă pacientul nu este în abțință de cel puțin 3 luni;

— la pacienții care fac tratament cu următoarele medicamente, iar acestea nu pot fi întrerupte pe durata tratamentului antiviral:

• substraturi CYP3A4: clorhidrat de alfuzosin,

amiodaronă, astemizol, terfenadină, colchicină (la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică), ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergometrină, acid fusidic, lovastatină, simvastatină, atorvastatină, midazolam administrat pe cale orală, triazolam, pimozidă, quetiapină, chinidină, salmeterol, sildenafil (atunci când se utilizează în tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare), ticagrelor;

- inductori enzimatici: carbamazepină, fenitoină,

fenobarbital, efavirenz, nevirapină, etravirină, enzalutamidă, mitotan, rifampicină, sunătoare (*Hipericum perforatum*)\

- inhibitori CYP3A4: cobicistat, indinavir,

lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, conivaptan;

- inhibitor CYP2C8: gemfibrozil;

— medicamentele care, în conformitate cu rezumatul caracteristicilor produsului, diminuează sau împiedică obținerea rezultatului medical.

F. Prescriptori

Medici din specialitatea gastroenterologie din centrele: București, Brașov, Cluj, Constanța, Craiova, Galați, Iași, Sibiu, Oradea, Târgu Mureș, Timișoara și medicii din specialitatea boli infecțioase din centrele: București, Brașov, Cluj, Iași, Timișoara

c) Coinfecția VHC + VHB (virusul hepatitei B)

A. Criterii de includere:

— pacienții cu fibroză severă F4 (ciroza hepatică) care au dublă infecție virală și VHC este virusul replicativ;

— infecția cu VHB să fie controlată de tratament sau să nu necesite tratament HBV (DNA < 2.000U/ml);

— fibroză F4 (Metavir) determinată prin:

- puncție biopsie hepatică (PBH) sau

- Fibromax;

—ARN-VHC cantitativ-indiferent de valoare;

— transaminazele serice (ALT, AST) indiferent de valoare;

— hemograma: la valori ale Hemoglobinei sub 10 mg/dl se va lua în considerare reducerea dozelor de Ribavirină sau chiar renunțarea la Ribavirină (dacă anemia se agravează sub tratament);

— creatinina serică: insuficiența renală nu contraindică tratamentul, ci impune o urmărire atentă;

— albumina serică;

— bilirubina;

— INR;

— alfa-fetoproteina. Pentru valori în afara limitelor normale, de infirmat imagistic diagnosticul de hepatocarcinom;

— ecografia abdominală (diagnosticul diferențial al nodulilor hepatici va impune și ecografia cu contrast, CT și sau IRM);

— test de sarcină negativ pentru femeile la vârsta fertilă;

— documente medicale care să ateste ciroza compensată (Child-Pugh A — scor 5-6 puncte): lipsa ascitei, encefalopatiei hepatice, icterului, HDS.

B. Tratament

Posologie: Ombitasvirum+Paritaprevirum+Ritonavirum

2 comprimate dimineața cu alimente, Dasabuvirum 1 comprimat dimineața și 1 comprimat seara cu alimente. Se asociază Ribavirină în dozele: 1.000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg și 1.200 mg/zi la pacienții cu greutate > 75 kg.

Durata tratamentului: 12 săptămâni

C. Monitorizarea tratamentului:

— în prima lună hemograma (pentru depistarea eventualelor efecte adverse ale Ribavirinei);

— în săptămâna a 12-a se determină ALT, AST, ARN-VHC — cantitativ.

— După 12 săptămâni de la încheierea tratamentului se determină din nou viremia cantitativă.

— Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare ciroza decompensată (de exemplu, ascita, encefalopatia portală etc.) cu sau fără creșterea nivelurilor bilirubinei și/sau transaminazelor.

D. Criterii de evaluare a rezultatului medical:

— răspuns viral la tratament: ARN-VHC — nedetectabil la sfârșitul tratamentului

— răspuns viral susținut: ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului și la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

Tratament fără obținerea rezultatului medical:

— eșec terapeutic: ARN-VHC detectabil la sfârșitul tratamentului;

— recădere ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului, dar detectabil la 12 săptămâni după terminarea tratamentului

E. Contraindicații:

— cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă: Child-Pugh B și C, scor > 6 puncte);

— cirozele hepatice cu noduli displazici;

— cirozele hepatice cu componenta etanolică, dacă pacientul nu este în abținere de cel puțin 3 luni;

— la pacienții care fac tratament cu următoarele medicamente, iar acestea nu pot fi întrerupte pe durata tratamentului antiviral:

• substraturi CYP3A4: clorhidrat de alfuzosin, amiodaronă, astemizol, terfenadină, colchicină (la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică), ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergometrină, acid fusidic, lovastatină, simvastatină, atorvastatină, midazolam administrat pe cale orală, triazolam, pimozidă, quetiapină, chinidină, salmeterol, sildenafil (atunci când se utilizează în tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare), ticagrelor;

• inductori enzimatici: carbamazepină, fenitoină,

fenobarbital, efavirenz, nevirapină, etravirină, enzalutamidă, mitotan, rifampicină, sunătoare (Hipericum perforatum);

• inhibitori CYP3A4: cobicistat, indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, conivaptan;

• inhibitor CYP2C8: gemfibrozil;

— medicamentele care, în conformitate cu Rezumatul caracteristicilor produsului, diminuează sau împiedică obținerea rezultatului medical.

F. Prescriptori

Medici din specialitatea gastroenterologie din centrele: București, Brașov, Cluj, Constanța, Craiova, Galați, Iași, Sibiu, Oradea, Târgu Mureș, Timișoara și medicii din specialitatea boli infecțioase din centrele: București, Brașov, Cluj, Iași, Timișoara

d) Tratamentul coinfecției VHC-HIV

A. Criterii de includere:

— pacienții cu fibroză severă F4 (ciroză hepatică) care au dublă infecție virală VHC și HIV;

— fibroză F4 (Metavir) determinată prin:

• puncție biopsie hepatică (PBH) sau

• Fibromax;

— ARN-VHC cantitativ — indiferent de valoare;

— HIV RNA < 50 copii/ml sub terapie ARV de minimum 3 luni și compatibilă ca interacțiuni medicamentoase;

— transaminazele serice (ALT, AST) indiferent de valoare;

— hemograma: la valori ale hemoglobinei sub 10 mg/dl se va lua în considerare reducerea dozelor de Ribavirina sau chiar renunțarea la Ribavirina (dacă anemia se agravează sub tratament);

— creatinina serică: Insuficiență renală nu contraindică tratamentul, ci impune o urmărire atentă;

— albumina serică;

— bilirubina;

— INR;

— alfa-fetoproteina. Pentru valori în afara limitelor normale, de infirmat imagistic diagnosticul de hepatocarcinom;

— ecografia abdominală (diagnosticul diferențial al nodurilor hepatice va impune și ecografia cu contrast, CT și sau IRM);

— test de sarcină negativ pentru femeile la vârsta fertilă;

— test de droguri negative — urină sau ser;

— documente medicale care să ateste ciroza compensată (Child-Pugh A— scor 5—6 puncte) (lipsa ascitei, encefalopatiei hepatice, icterului, HDS)

B. Tratament

Posologie: Ombitasvirum+Paritaprevirum+Ritonavirum

2 comprimate dimineața cu alimente, Dasabuvirum 1 comprimat dimineața și 1 comprimat seara cu alimente. Se asociază Ribavirina în dozele: 1.000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg și 1.200 mg/zi la pacienții cu greutate > 75 kg.

Durata tratamentului: 12 săptămâni

C. Monitorizarea tratamentului:

— în prima lună hemograma (pentru depistarea eventualelor efecte adverse ale Ribavirinei);

— în săptămâna 12-a se determină ALT, AST, ARN-VHC — cantitativ.

— După 12 săptămâni de la încheierea tratamentului se determină din nou ARN-VHC cantitativ.

— Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare ciroza decompensată (de exemplu ascita, encefalopatia portală etc.) cu sau fără creșterea nivelurilor bilirubinei și/sau transaminazelor.

D. Criterii de evaluare a rezultatului medical:

— răspuns viral la tratament: ARN VHC- nedetectabil la sfârșitul tratamentului;

— răspuns viral susținut: ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului și la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

Tratament fără obținerea rezultatului medical:

— eșec terapeutic: ARN-VHC detectabil la sfârșitul tratamentului;

— recădere ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului, dar detectabil la 12 săptămâni după terminarea tratamentului

E. Contraindicații:

— pacienții infectați concomitent cu HIV fără tratament antiretroviral de supresie;

— cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă: Child-Pugh B și C, scor > 6 puncte);

— cirozele hepatice cu noduli displazici;

— cirozele hepatice cu componenta etanolică dacă pacientul nu este în abțință de cel puțin 3 luni;

— la pacienții care fac tratament cu următoarele medicamente, iar acestea nu pot fi întrerupte pe durata tratamentului antiviral:

• substraturi CYP3A4: clorhidrat de alfuzosin, amiodaronă, astemizol, terfenadină, colchicină (la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică), ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergometrină, acid fusidic, lovastatină, simvastatină, atorvastatină, midazolam administrat pe cale orală, triazolam, pimozidă, quetiapină, chinidină, salmeterol, sildenafil (atunci când se utilizează în tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare), ticagrelor

• inductori enzimatici: carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, efavirenz, nevirapină, etravirină, enzalutamidă, mitotan, rifampicină, sunătoare (Hipericum perforatum)

• inhibitori CYP3A4: cobicistat, indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, conivaptan

• inhibitor CYP2C8: gemfibrozil

— medicamentele care, în conformitate cu rezumatul caracteristicilor produsului, diminuează sau împiedică obținerea rezultatului medical.

F. Atenționări speciale

— Medicamente contraindicate în ARV în asociere cu (Ombitasvirum+Paritaprevirum+Ritonavirum) + Dasabuvirum +

Ribavirina: Indinavir, Saquinavir, Lopinavir, Tipranavir, Telzir, Efavirenz, Etravirina, Nevirapina, DDI;

— La administrarea IP- Atazanavir sau Darunavir nu se va mai asocia ritonavir.

— Expunerea la raltegravir crește semnificativ (de 2 ori).

— Expunerea la rilpivirină crește semnificativ (de 3 ori).

— Verificarea întregii asocieri de medicamentoase în ceea ce privește interacțiunile

G. Prescriptori

Medici din specialitatea boli infecțioase din centrele regionale HIV: București (Institutul Matei Balș și Spitalul Victor Babeș), Brașov, Cluj, Craiova, Constanța, Iași, Târgu Mureș, Timișoara

2. Genotipul 1a (și eventual cazurile sporadice de genotip 4)

Pentru genotipul 1a se păstrează toate prevederile genotipului 1b, cu excepția duratei de administrare a schemei terapeutice (Ombitasvirum+Paritaprevirum+Ritonavirum 2 comprimate dimineța cu alimente, Dasabuvirum 1 comprimat dimineța și 1 comprimat seara cu alimente + Ribavirina 1.000 mg sau 1.200 mg la pacienții sub sau, respectiv, peste 75 kg), dar **durata tratamentului este de 24 de săptămâni.**

Pentru genotipul 4 se păstrează prevederile genotipului 1b, cu excepția tratamentului; schema terapeutică este (Ombitasvirum+Paritaprevirum+Ritonavirum 2 comprimate dimineța cu alimente + Ribavirina 1.000 mg sau 1.200 mg la pacienții sub sau, respectiv, peste 75 kg) cu **durata tratamentului de 24 de săptămâni.**

Monitorizarea tratamentului este identică, dar evaluarea finală (răspunsul viral) este la 24 săptămâni. Răspunsul viral susținut se evaluează după 12 săptămâni de la încheierea tratamentului.

II. Pacienți cu recurență postransplant hepatic

1. Genotip 1

A. Criterii de includere:

— pacienți transplantați cu genotipul 1 (1b sau 1a) cu viremie detectabilă;

— alfa-fetoproteina. Pentru valori în afara limitelor normale, de infirmat imagistic diagnosticul de hepatocarcinom

B. Tratament

Posologie: Ombitasvirum+Paritaprevirum+Ritonavirum

2 comprimate dimineța cu alimente, Dasabuvirum 1 comprimat dimineța și 1 comprimat seara cu alimente. Se asociază Ribavirina în dozele: 600 până la 800 mg/zi.

Durata tratamentului: 24 săptămâni

C. Monitorizarea tratamentului

— În prima lună hemograma (pentru depistarea eventualelor efecte adverse ale Ribavirinei);

— Monitorizarea tratamentului se va face în colaborare cu medicii din Centrul de transplant (unde pacientul este luat în evidență) pentru asigurarea imunosupresiei și ajustarea dozelor de imunosupresoare.

— În săptămâna a 24-a se determină ALT, AST, ARN-VHC — cantitativ.

— După 12 săptămâni de la încheierea tratamentului se determină din nou ARN-VHC cantitativ.

— Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare ciroza decompensată (de exemplu ascita, encefalopatia portală etc.) cu sau fără creșterea nivelurilor bilirubinei și/sau transaminazelor.

D. Criterii de evaluare a rezultatului medical:

— răspuns viral la tratament: ARN VHC- nedetectabil la sfârșitul tratamentului;

— răspuns viral susținut: ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului și la 24 săptămâni de la terminarea tratamentului

Tratament fără obținerea rezultatului medical:

— eșec terapeutic: ARN-VHC detectabil la sfârșitul tratamentului;

— recădere ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului, dar detectabil la 24 săptămâni după terminarea tratamentului

E. Contraindicații:

— cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă: Child-Pugh B și C, scor > 6 puncte);

— cirozele hepatice cu noduli displazici;

— cirozele hepatice cu componenta etanolică dacă pacientul nu este în abțință de cel puțin 3 luni (gama GT, Hemograma);

— la pacienții care fac tratament cu următoarele medicamente, iar acestea nu pot fi întrerupte pe durata tratamentului antiviral:

• substraturi CYP3A4: clorhidrat de alfuzosin,

amiodaronă, astemizol, terfenadină, colchicină (la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică), ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergometrină, acid fusidic, lovastatină, simvastatină, atorvastatină, midazolam administrat pe cale orală, triazolam, pimozidă, quetiapină, chinidină, salmeterol, sildenafil (atunci când se utilizează în tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare), ticagrelor

• inductori enzimatici: carbamazepină, fenitoină,

fenobarbital, efavirenz, nevirapină, etravirină, enzalutamidă, mitotan, rifampicină, sunătoare (Hipericum perforatum)

• inhibitori CYP3A4: cobicistat, indinavir,

lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, conivaptan

• inhibitor CYP2C8: gemfibrozil

— medicamentele care, în conformitate cu rezumatul caracteristicilor produsului, diminuează sau împiedică obținerea rezultatului medical.

F. Prescriptori

Medici din specialitatea gastroenterologie din centrele în care s-a efectuat transplantul hepatic.

2. Cazuri sporadice de genotip 4

Se păstrează prevederile genotipului 1, cu excepția tratamentului; schema terapeutică este

(Ombitasvirum+Paritaprevirum+Ritonavirum 2 comprimate dimineața cu alimente + Ribavirina 600 mg/zi până la 800 mg/zi) cu **durata tratamentului de 12 săptămâni** (genotip 4 fără ciroză) **sau 24 de săptămâni** (genotip 4 cu ciroză compensată).

Monitorizarea tratamentului este identică, dar evaluarea finală (răspunsul viral) este la 12 săptămâni sau 24 săptămâni. Răspunsul viral susținut se evaluează după 12 săptămâni de la încheierea tratamentului.

III. Pacienții Genotipul 1 cu fibroză avansată (F3) și contraindicații la interferon

1. Genotipul 1b

A. Criterii de includere:

— pacienți cu hepatită cronică HCV (naivi sau experimentați) care prezintă afecțiuni ce contraindică tratamentul antiviral care conține interferon;

• depresie severă necontrolată medicamentos, bolnavi cu psihoze sau epilepsie aflați sub tratament (diagnostice atestate de medici specialiști psihiatri);

• boli autoimune: poliartrita reumatoidă, lupus eritematos sistemic, sd. Sjogren, dermatomiozita, polimiozita, vasculite simptomatice;

• diabetul zaharat tip I dezechilibrat (documentat de specialist cu Hb glicata constant crescută: 2 determinări în ultimul an < 8%);

— fibroza F3 (Metavir) determinată prin:

• puncție biopsie hepatică (PBH) sau

• Fibromax

— ARN-VHC cantitativ-indiferent de valoare (determinarea ARN-VHC cantitativ se va realiza prin metode a căror sensibilitate este de minimum 15 UI/ml);

— transaminazele serice (ALT, AST) indiferent de valoare;

— hemograma: la valori ale hemoglobinei sub 10 mg/dl se va lua în considerare reducerea dozelor de Ribavirina sau chiar renunțarea la Ribavirina (dacă anemia se agravează sub tratament);

— creatinina serică: insuficiența renală nu contraindică tratamentul, ci impune o urmărire atentă;

— alfa-fetoproteina: pentru valori în afara limitelor normale, de infirmat imagistic diagnosticul de hepatocarcinom;

— ecografia abdominală;

— test de sarcină negativ pentru femeile la vârstă fertile.

B. Tratament

Posologie: Ombitasvirum+Paritaprevirum+Ritonavirum

2 comprimate dimineața cu alimente, Dasabuvirum 1 comprimat dimineața și 1 comprimat seara cu alimente.

Durata tratamentului: 12 săptămâni.

C. Monitorizarea tratamentului:

— în săptămâna 12-a se determină ALT, AST, ARN-VHC-cantitativ.

— După 12 săptămâni de la încheierea tratamentului se determină din nou ARN-VHC cantitativ.

— Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare ciroza decompensată (de exemplu: ascita, encefalopatia portală etc.) cu sau fără creșterea nivelurilor bilirubinei și/sau transaminazelor.

D. Criterii de evaluare a rezultatului medical:

— răspuns viral la tratament: ARN-VHC — nedetectabil la sfârșitul tratamentului;

— răspuns viral susținut: ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului și la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

Tratament fără obținerea rezultatului medical

— eșec terapeutic: ARN-VHC detectabil la sfârșitul tratamentului;

— recădere ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului, dar detectabil la 12 săptămâni după terminarea tratamentului.

E. Contraindicații:

— la pacienții care fac tratament cu următoarele medicamente, iar acestea nu pot fi întrerupte pe durata tratamentului antiviral:

• substraturi CYP3A4: clorhidrat de alfuzosin,

amiodaronă, astemizol, terfenadină, colchicină (la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică), ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergometrină, acid fusidic, lovastatină, simvastatină, atorvastatină, midazolam administrat pe cale orală, triazolam, pimozidă, quetiapină, chinidină, salmeterol, sildenafil (atunci când se utilizează în tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare), ticagrelor;

• inductori enzimatici: carbamazepină, fenitoină,

fenobarbital, efavirenz, nevirapină, etravirină, enzalutamidă, mitotan, rifampicină, sunătoare (*Hipericum perforatum*)]

• inhibitori CYP3A4: cobicistat, indinavir,

lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, conivaptan;

• inhibitor CYP2C8: gemfibrozil;

— medicamentele care, în conformitate cu Rezumatul caracteristicilor produsului, diminuează sau împiedică obținerea rezultatului medical.

F. Prescriptori

Medici din specialitatea gastroenterologie și boli infecțioase din centrele: București, Brașov, Cluj, Constanța, Craiova, Galați, Iași, Sibiu, Oradea, Târgu Mureș, Timișoara

2. Genotipul 1a

La pacienții cu fibroză avansată (F3) Genotip 1a durata tratamentului este tot de 12 săptămâni la schema terapeutică se adaugă Ribavirina (1.000 mg la sub 75 kg sau 1.200 mg la cei peste 75 kg). Se păstrează criteriile de includere, monitorizarea criteriile de excludere, evaluarea răspunsului viral ca și la Genotipul 1b.

3. Genotipul 4

La pacienții cu fibroză avansată (F3) Genotip 4 durata tratamentului este de 12 săptămâni, iar schema terapeutică este: Ombitasvirum+Paritaprevirum+Ritonavirum 2 comprimate dimineața cu alimente + Ribavirina (1.000 mg la sub 75 kg sau 1.200 mg la cei peste 75 kg). Se păstrează criteriile de includere, monitorizarea criteriile de excludere, evaluarea răspunsului viral, precum la Genotipul 1b.”

12. După protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 193 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 194 cod (B01AE07) DCI: Dabigatranum extexilatam, cu următorul cuprins:

„DCI: DABIGATRANUM ETEXILATUM

1. Indicații:

Prevenția primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care au suferit o intervenție chirurgicală de protezare completă a genunchiului

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 638 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

2. Criterii de includere:

Toți pacienții care sunt eligibili a suferi o artroplastie de genunchi și care nu se încadrează în vreunul din criteriile de

excludere

3. Criterii de excludere:

— hipersensibilitate la substanța activă;

— pacienți cu insuficiență renală severă (clearance la creatinină mai mic de 30 ml/min);

— sângerări active, semnificative din punct de vedere clinic;

— pacienți cu insuficiență hepatică, cu transaminazele mai mari de cel puțin 2 ori decât limita normală;

— greutate corporală mai mică de 50 kg sau mai mare de 110 kg, la dozele recomandate;

— copii și adolescenți;

— sarcina și alăptarea;

— leziuni sau afecțiuni ce constituie un factor de risc important pentru sângerări majore. Acestea pot include: ulceratii gastrointestinale curente sau recente, prezența unei formațiuni tumorale maligne cu risc crescut de sângerare, leziuni recente la nivelul creierului sau a măduvei vertebrale, intervenții chirurgicale cerebrale, spinale sau oftalmologice recente, hemoragii intracraniene recente, varice esofagiene prezente sau suspectate, malformații arteriovenoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intraspinale sau intracerebrale;

— tratamentul concomitent cu orice alte medicamente anticoagulante, de exemplu heparine nefracționate (HNF), heparine cu masa moleculară mică, derivați heparinici, anticoagulante orale, cu excepția cazului specific în care se modifică tratamentul anticoagulant sau atunci când HNF sunt administrate în dozele necesare pentru a menține funcțional cateterul venos central sau cateterul arterial;

— tratament concomitent cu ketoconazol, ciclosporină, itraconazol, dronedaronă, tacrolimus, ritonavir;

— proteză valvulară cardiacă mecanică ce necesită tratament cu anticoagulante;

— administrare concomitentă de inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei (SSRIs) sau inhibitori de recaptare a serotonin-norepinefrinei (SNRIs);

— administrare concomitentă de rifampicină, carbamazepină sau fenitoină.

4. Tratament:

Doze:

Doza recomandată este de 220 mg o dată pe zi, administrată sub formă de 2 capsule de 110 mg. Tratamentul trebuie inițiat cu o singură capsulă de 110 mg administrată în interval de 1—4 ore de la finalizarea intervenției chirurgicale și trebuie continuat cu 2 capsule o dată pe zi, timp de 10 zile.

Durata tratamentului: 10 zile

Se diminuează dozele la 75 mg, administrate la 1—4 ore de la finalizarea operației, apoi 150 mg/zi, 2 comprimate de 75 mg, timp de 10 zile la:

— pacienți cu insuficiență renală moderată (ClCr 30—50 ml/min.);

— pacienți cu vârsta de peste 75 ani;

— pacienți ce primesc concomitent tratament cu verapamil, amiodaronă, chinidină.

Monitorizarea tratamentului:

— evaluarea clearance-ului la creatinină. Când se suspectează o alterare a acesteia dintr-un motiv oarecare (deshidratare, hipovolemie, asocieri medicamentoase ș.a.);

— se vor urmări cu atenție eventualele semne de sângerare pe toată durata terapiei (valorile hemoglobinei și hematocritului).

5. Criterii de oprire a tratamentului

Atunci când apar sângerări, cu anemie și implicit scăderea hemoglobinei

6. Prescriptori

Medici din specialitatea ortopedie și traumatologie”