

ORDIN nr. 1.463 din 16 decembrie 2016

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

EMITENT: **MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**

PUBLICAT ÎN: **MONITORUL OFICIAL nr. 1.050 din 27 decembrie 2016**

Data intrării în vigoare: 27 Decembrie 2016

Forma consolidată valabilă la data de 19 Ianuarie 2017

Prezenta formă consolidată este valabilă începând cu data de 27 Decembrie 2016 până la 19 Ianuarie 2017

Văzând Referatul de aprobare nr. V.V.V. 7.200 din 16 decembrie 2016 al Direcției generale de asistență medicală și sănătate publică din cadrul Ministerul Sănătății și nr. DG 2.234 din 20 decembrie 2016 al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate și Adresa Agenției Naționale a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale nr. 6.573, înregistrată la Ministerul Sănătății cu nr. 77.287 din 16 decembrie 2016,

având în vedere dispozițiile [art. 291 alin. \(2\) din Legea nr. 95/2006](#) privind reforma în domeniul sănătății, republicată, cu modificările și completările ulterioare,

ținând cont de prevederile [art. 4 din Hotărârea Guvernului nr. 720/2008](#) pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, și ale [art. 4 alin. \(3¹\) lit. l\) și m\) din Hotărârea Guvernului nr. 734/2010](#) privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, cu modificările și completările ulterioare,

în temeiul [art. 7 alin. \(4\) din Hotărârea Guvernului nr. 144/2010](#) privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, cu modificările și completările ulterioare, și ale art. 17 alin. (5) din Statutul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, aprobat prin [Hotărârea Guvernului nr. 972/2006](#), cu modificările și completările ulterioare,

ministrul sănătății și președintele Casei Naționale de Asigurări de Sănătate emit următorul ordin:

ART. I

Anexa nr. 1 la Ordinul ministrului sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate [nr. 1.301 / 500/2008](#) pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin [Hotărârea Guvernului nr. 720/2008](#), publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 531 și 531 bis din 15 iulie 2008, cu modificările și completările ulterioare, se modifică și se completează conform anexei*) care face parte integrantă din prezentul ordin.

*) Anexa se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 1050 bis, care se poate achiziționa de la Centrul pentru relații cu publicul al Regiei Autonome "Monitorul Oficial", București, șos. Panduri nr. 1.

ART. II

Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.
Ministrul sănătății,

Vlad Vasile Voiculescu
p. Președintele Casei Naționale de Asigurări de Sănătate,
Gheorghe-Radu Țibichi

ANEXĂ

1. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 4, cod (A004C) DCI ONDASETRONUM, GRANISETRONUM, PALONOSTRONUM se modifică după cum urmează:

"NR. ANEXĂ	COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE
1.	4	A004C	DCI ONDASETRONUM, GRANISETRONUM"

2. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 7 cod (A007E): DCI ALFACALCIDOLUM se abrogă.

3. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 8 cod (A008E): DCI IMIGLUCERASUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"DCI IMIGLUCERASUM

Boala Gaucher este o boală monogenică autosomal recesivă, cauzată de deficitul unei enzime (Beta-glucocerebrozidaza), deficit datorat unor mutații la nivelul genei acesteia; enzima este necesară pentru metabolizarea glucocerebrozidelor, substanțe de natură lipidică care se acumulează în celulele macrofage din organism, înlocuind celulele sănătoase din ficat, splină și oase.

Manifestările bolii pot fi: anemie, trombocitopenie, splenomegalie, hepatomegalie, afectare osoasă (crize osoase, fracturi patologice) și retard de creștere, dacă debutul clinic survine în copilărie.

Boala Gaucher are 3 forme:

1. tip 1;
2. tip 2 (forma acută neuronopată);
3. tip 3 (forma cronică neuronopată).

Pacienții cu boala Gaucher au o scădere semnificativă a calității vieții, abilitățile sociale și fizice putând fi grav afectate. La pacienții cu tipul 2 sau tipul 3 de boală, la tabloul clinic menționat se adaugă semne și simptome care indică suferința neurologică cu debut la sugar și evoluție infaustă (tipul 2) sau sugar-adult (tipul 3).

Diagnosticul specific se stabilește pe baza următoarelor criterii:

- valoare scăzută a Beta glucocerebrozidazei < 15-20% din valoarea martorilor (diagnostic enzimatic)

- prezența unor mutații specifice bolii, în stare de homozigot sau heterozigot compus la nivelul genei Beta glucocerebrozidazei (localizată 1q21)-diagnostic molecular.

Tratamentul specific de substituție enzimatică (TSE), în țara noastră, se efectuează cu imiglucerasum. În absența tratamentului specific de substituție enzimatică, boala prezintă consecințe patologice ireversibile.

A. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENT

Sunt eligibili pentru includerea în tratament de substituție enzimatică numai pacienții cu diagnostic cert (specific) de boală Gaucher.

Criteriile de includere în tratament sunt următoarele:

I. Criterii de includere în tratament pentru pacienții sub 18 ani - prezența a cel puțin unuia dintre următoarele criterii:

1. Retard de creștere
2. Organomegalie simptomatică sau disconfort mecanic
3. Citopenie severă:
 - a. Hb < 10g/dl (datorată bolii Gaucher)
 - b. Trombocite < 60.000/mm³ sau
 - c. Neutropenie < 500/mm³ sau leucopenie simptomatică cu infecție
4. Boală osoasă simptomatică
5. Prezența formei neuronopate cronice (tipul 3) sau existența în fratrie a unui pacient cu această formă de boală

II. Criterii de includere în tratament pentru adulți - prezența a cel puțin unuia dintre următoarele criterii:

1. Creștere viscerală masivă care conduce la disconfort mecanic sau infarcte
2. Citopenie severă:
 - a. Hb < 9g/dl (datorată bolii Gaucher și nu unor alte cauze)
 - b. Trombocite < 60.000/mm³ sau
 - c. Neutropenie < 500/mm³ sau leucopenie simptomatică cu infecție

3. Boală osoasă activă definită prin episoade osoase recurente: fracturi patologice, crize osoase, necroză avasculară.

B. STABILIREA SCHEMEI TERAPEUTICE A PACIENȚILOR CU BOALĂ GAUCHER

Tratamentul se face cu medicamentul Imiglucerasum care se administrează în perfuzie intravenoasă la fiecare două săptămâni, de obicei în doză de 30-60 U/kgcorp, în funcție de severitate, pentru tipul 1 de boală Gaucher și 60-80 U/kgcorp pentru tipul 3 de boală Gaucher.

Tratamentul de substituție enzimatică este necesar toată viața.

C. MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU BOALĂ GAUCHER

În monitorizarea bolii Gaucher se vor avea în vedere următoarele obiective*):

1. Anemia*):

- hemoglobina trebuie să crească după 1-2 ani de TSE la:
 - ≥ 11 g/dl (la femei și copii);
 - ≥ 12 g/dl (la bărbați)

2. Trombocitopenia*):

- fără sindrom hemoragipar spontan;
- trombocitele trebuie să crească după 1 an de TSE:
 - a. de cel puțin 1,5 ori (la pacienții nesplenectomizați);
 - b. la valori normale (la pacienții splenectomizați)

3. Hepatomegalia*):

- obținerea unui volum hepatic = 1-1,5 x N*1)
- reducerea volumului hepatic cu: 20-30% (după 1-2 ani de TSE)
30-40% (după 3-5 ani de TSE)

4. Splenomegalia*):

- obținerea unui volum splenic: ≤ 2 - 8 x N*2)
- reducerea volumului splenic cu: 30-50% (după primul an de TSE)
50-60% (după 2-5 ani de TSE)

5. Dureri osoase*):

- absențe după 1-2 ani de tratament

6. Crize osoase*):

- absențe

7. Ameliorare netă a calității vieții

- 8. La copil/adolescent: - normalizarea ritmului de creștere
- pubertate normală

Recomandări pentru evaluarea pacienților cu boala Gaucher tip 1:

- la stabilirea diagnosticului tabel I

- în cursul monitorizării tabel II

Recomandări suplimentare minime pentru monitorizarea pacienților cu

boala Gaucher tip 3 tabel III

NOTĂ:

Monitorizarea copiilor și adulților cu boală Gaucher se face semestrial în centrele județene nominalizate de către CNAS/MS și cel puțin o dată pe an în Centrul Regional de Genetică Medicală din Cluj.

*) Internațional Collaborative Gaucher Group (ICGG): Gaucher Registry Annual Report 26.06.2014

*1) multiplu vs normal (raportare la valoarea normală; valoarea normală = [Gr. pacientului (gr)x2,5]/100

*2) multiplu vs normal (raportare la valoarea normală; valoarea normală = [Gr. pacientului (gr)x0,2]/100

D. CRITERII DE EXCLUDERE A PACIENȚILOR DIN TRATAMENT:

1. Lipsă de complianță la tratament;
2. Eventuale efecte adverse ale terapiei (foarte rare/exceptionale): prurit și/sau urticarie (raportate la 2,5% dintre pacienți), dispnee, tahicardie, dureri precordiale, angioedem (exceptional);

Recomandări pentru monitorizarea pacienților cu Boala Gaucher Tip I

Tabelul I

Evaluare la stabilirea diagnosticului

Font 7

Ex. Biomorale	Evaluarea organomegaliei**)	Evaluarea bolii osoase	Ex. Cardio-Pulmonare	Calitatea
- Hemoleucograma:	1. Volumul splinei (IRM/CT volumetric)	1. IRM***) (secțiuni coronale; T1 și T2) a	1. ECG	SF-36
Hemoglobina			2. Rx. toracic	Health Sur
Nr. Trombocite	2. Volumul hepatic (IRM/CT volumetric)	întregului femur (bilateral)	3. Ecocardiografie	(Raportare
Leucocite			(Gradientul la nivel de	pacientulu
- Markeri Biochimici*)		2. Rx.	tricuspida-PSDV) pentru	- nivel de
Chitotriozidaza (sau:		- femur (AP- bilateral)	pacienți cu vârsta mai	la nivel f

lyso GL-1; CCL18; etc*1) ACE Fosfataza acida tartrat rezistenta - Analiza mutațiilor - Teste hepatice AST/ALT bilirubina (directă și indirectă) gamma GT colinesteraza timp de protrombină proteine totale albumina - Evaluări metabolice: Colesterol (T, HDL, LDL) Glicemie; HbA1C Calciu; Fosfor; Fosfataza alcalină; Sideremia; feritina - Teste opționale: imunoglobuline cantitativ capacitate totală de legare a Fe Vit B12		- coloana vertebrală (LL) - pumn și mâna pentru vârsta osoasă (pentru pacienți cu vârsta de sau sub 14 ani) 3. DEXA (de coloană lombară și de col femural bilateral)	mare de 18 ani.	și stare d
--	--	--	-----------------	------------

*1) markeri sensibili ai activității bolii

*) unul dintre cele trei teste

**) organomegalia se va exprima atât în cmc cât și în multiplu față de valoarea normală corespunzătoare pacientului: pentru ficat = $[\text{Gr. pacientului (gr)} \times 2,5] / 100$; pentru splina = $[\text{Gr. pacientului (gr)} \times 0,2] / 100$

***) IRM osos va preciza prezența și localizarea următoarelor modificări: infiltrare medulară; infarcte osoase; necroză avasculară; leziuni litice.

Tabelul II

Evaluare în cursul monitorizării

	Pacienți fără terapie de substituție enzimatică		Pacienți cu terapie de substituție enzimatică	
	La fiecare 12 luni	La fiecare 12-24 luni	La fiecare 12 luni	La fiecare 12-24 luni
Hemoleucograma				
Hb	X		X	X
Nr. trombocite	X		X	X
Markeri biochimici*) Chitotriozidaza (sau: lyso GL-1; CCL18; etc*1)) ACE Fosfataza acida tartrat rezistenta	X		X	X
Evaluarea organomegaliei*)				
Volumul Splenic (IRM/CT volumetric)		X		X
Volumul Hepatic (IRM /CT volumetric)		X		X
Evaluarea bolii osoase				
1. IRM**) (secțiuni coronale; T1 și T2) a întregului femur (bilateral)		X		X

2. Rgr.: - femur (AP-bilateral)		X		X
- coloana vertebrală (LL)	X	X		X
- pumn și mână (pentru pacienți cu vârsta egală sau sub 14 ani)				
3. DEXA (de coloană lombară și de col femural)		X		X
5. Ecocardiografie inclusiv măsurarea PSDV				X
Teste bio-umorale***)	X		X	
Calitatea vieții				
SF-36 Health Survey (sănătate la nivel funcțional și stare de bine)	X			X

*1) markeri sensibili ai activității bolii

*) organomegalia se va exprima atât în cmc cât și în multiplu față de valoarea normală corespunzătoare pacientului: pentru ficat = $[Gr. \text{pacientului (gr)} \times 2,5] / 100$; pentru splină = $[Gr. \text{pacientului (gr)} \times 0,2] / 100$

***) IRM osos va preciza prezența și localizarea următoarelor modificări: infiltrare medulară; infarcte osoase; necroza avasculară; leziuni litice.

****) A se vedea în tabelul I

Tabelul III Recomandări suplimentare minime pentru monitorizarea pacienților cu Boală Gaucher tip III

	Toți pacienți	Pacienți FĂRĂ terapie enzimatică		Pacienți CU terapie enzimatică	
		La debut	La fiecare 6 luni	La fiecare 12 luni	La fiecare 6 luni
Antecedente personale neurologice					
Debutul simptomelor	X				
Retardul creșterii*)					
Debutul retardului de creștere	X	X		X	
Vârsta osoasă	X	X		X	
Examenul Nervilor Cranieni					
Mișcări oculare rapide (sacade orizontale)					
Nistagmus	X	X		X	
Strabism convergent	X	X		X	
Urmărirea lentă a unui obiect	X	X		X	
Vorbirea					
Disartrie	X	X		X	
Alimentație					
Tulb. de masticăție	X	X		X	
Tulb. de deglutiție	X	X		X	

Stridor	X	X		X	
Postura capului					
Retroflexie	X	X		X	
Evaluare motorie					
Mioclonii	X	X		X	
motricitate fină					
Prehensiune Index-Mediu (vârsta sub 2 ani)	X	X		X	
Atingeri rapide fine	X	X		X	
Motricitate					
Slăbiciune musculară	X	X		X	
Spasticitate	X	X		X	
Tremor în repaos și la întindere	X	X		X	
Manif. extrapiramidale	X	X		X	
Ataxie	X	X		X	
Reflexe	X	X		X	
Convulsii					
Tip, Frecvența, Medicatie	X	X		X	
Teste Neurologice					
EEG	X		X		X
Audiograma	X		X		X
Potențiale auditive evocate	X		X		X

*) la pacienții cu vârsta < 18 ani."

4. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 11 cod (A015E): DCI INSULINUM LISPRO se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"DCI: INSULINUM LISPRO

Insulina lispro este un analog de insulină cu durată scurtă de acțiune. Un ml conține 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulina lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli) sau 200 unități insulină lispro (echivalent la 6,9 mg).

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulină lispro

Adulți, copii cu vârstă peste 2 ani, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

II. Doze și mod de administrare:

1. Doza de Insulină lispro este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului.

2. Insulina lispro se administrează subcutanat, la nivelul brațelor, coapselor, feselor sau abdomenului sau prin pompă continuă de perfuzie. Insulina lispro poate fi utilizată în perfuzie continuă subcutanată cu insulină, în continuare PCSI, în pompe adecvate pentru perfuzia de insulină subcutanată.

Utilizarea locurilor de injectare trebuie rotată, astfel încât să nu se folosească același loc mai frecvent decât aproximativ o dată pe lună. Administrată subcutanat, insulina lispro își exercită efectul rapid și are o durată mai mică de acțiune (2 până la 5 ore), comparativ cu insulina solubilă. Acest debut rapid al acțiunii permite ca o injecție de insulină lispro să se administreze foarte aproape în timp de momentul mesei. Debutul mai rapid al acțiunii în comparație cu insulina umană solubilă se menține indiferent de locul injectării. Ca și în cazul tuturor preparatelor de

insulină, durata de acțiune a Insulinei lispro este în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura și activitatea fizică.

3. Insulina lispro poate să fie administrată și intravenos, de exemplu pentru controlul glicemiei în timpul cetoacidozei, bolilor acute sau în perioadele intra- și postoperatorii.

III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulină lispro, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutateii corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienților. La acești pacienți se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei și ajustarea dozelor de insulină lispro.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Hipoglicemia.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, stări patologice potențial letale.

O consecință farmacodinamică a acțiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă.

Dacă este utilizată asocierea cu pioglitazonă, pacienții trebuie supravegheați pentru identificarea de semne și simptome ale insuficienței cardiace, creștere în greutate și edeme.

VI. Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Insulina lispro sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puțin frecventă.

VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet, medici desemnați."

5. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 12 cod (A016E): DCI INSULINUM ASPART se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"DCI: INSULINUM ASPART

Insulina aspart este un analog de insulină cu durată scurtă de acțiune. O unitate de insulină aspart (obținută prin tehnologie ADN recombinant pe *Saccharomyces cerevisiae*) corespunde la 6 nmol, 0,035 mg de insulină aspart bază anhidră.

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulină aspart

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 1 an sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

II. Doze și mod de administrare

1. Doza de insulină aspart este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului. De regulă, insulina aspart trebuie utilizată în asociere cu insuline cu acțiune intermediară sau prelungită injectate cel puțin o dată pe zi.

2. Insulina aspart are un debut mai rapid și o durată mai scurtă a acțiunii decât insulina umană solubilă. Datorită debutului său rapid, insulina aspart trebuie administrată, în general, imediat înainte de masă. Atunci când este necesar, insulina aspart poate fi administrată imediat după masă.

3. Insulina aspart se administrează subcutanat, la nivelul abdomenului, coapsei, în regiunile deltoidiană sau gluteală. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotație în cadrul aceleiași regiuni anatomice. Atunci când se injectează subcutanat în peretele abdominal, debutul acțiunii va fi la 10 - 20 minute de la injectare. Efectul maxim se manifestă între 1 și 3 ore de la administrare. Durata acțiunii este de 3 - 5

ore. Ca și în cazul celorlalte insuline, durata acțiunii variază în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura și activitatea fizică. Ca și în cazul altor insuline, administrarea subcutanată la nivelul peretelui abdominal asigură o absorbție mai rapidă decât din alte locuri de injectare. Totuși, indiferent de locul injectării, debutul acțiunii este mai rapid decât pentru insulina umană solubilă. Insulina aspart poate fi utilizată în PCSI în pompe adecvate pentru perfuzia de insulină. PCSI trebuie administrată în peretele abdominal.

4. De asemenea, dacă este necesar, insulina aspart poate fi administrată intravenos de către personal medical de specialitate.

III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulină aspart, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutateii corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienților. La acești pacienți se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei și ajustarea dozelor de insulină aspart.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, stări patologice potențial letale.

O consecință farmacodinamică a acțiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă. La pacienții care utilizează insulina aspart poate fi necesară creșterea frecvenței administrărilor sau o modificare a dozelor față de insulinele folosite obișnuit. Dacă este necesară ajustarea dozelor, aceasta poate fi făcută la primele doze sau în primele săptămâni sau luni de tratament.

Dacă este utilizată asocierea cu pioglitazona, pacienții trebuie supravegheați pentru identificarea de semne și simptome ale insuficienței cardiace, creștere în greutate și edeme.

Siguranța și eficacitatea insulinei aspart la copii sub 1 an nu fost stabilite. Nu sunt disponibile date

Vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani): Insulinum aspart poate fi administrat și la pacienții vârstnici dar monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și doza de insulină aspart trebuie ajustată în funcție de necesitățile individuale

Sarcina: Insulinum aspart poate fi utilizat în timpul sarcinii. Datele provenite din studiile clinice nu indică nicio reacție adversă asupra sarcinii sau sănătății fătului/nou născutului a insulinei aspart, comparativ cu insulina umană.

VI. Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează insulina aspart sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Reacțiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacție și prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacții la locul de injectare sunt minore și tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet, medici desemnați."

6. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 13 cod (A017E): DCI INSULINUM LISPRO se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"DCI: INSULINUM LISPRO

Insulina lispro este un analog de insulină cu profil al activității care este foarte asemănător cu acela al unei insuline bazale (NPH) pe o perioadă de aproximativ 15 ore. Insulina lispro este constituit din suspensie de protamină a insulinei lispro.

Un ml conține 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulină lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli)

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina lispro

Insulina lispro este indicat în tratamentul pacienților cu diabet zaharat care necesită insulină pentru menținerea homeostaziei glucozei.

II. Doze și mod de administrare:

1. Doza de Insulina lispro este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului.

2. Insulina lispro se poate administra în asociere cu insulina lispro cu durată scurtă de acțiune. Insulina lispro trebuie administrat numai prin injectare subcutanată. Insulina lispro nu trebuie administrat intravenos.

3. Administrarea subcutanată trebuie făcută la nivelul brațelor, coapselor, feselor sau abdomenului. Utilizarea locurilor de injectare trebuie rotată, astfel încât același loc să nu fie folosit mai frecvent decât aproximativ o dată pe lună.

4. Insulina lispro are un profil al activității care este foarte asemănător cu acela al unei insuline bazale (NPH) pe o perioadă de aproximativ 15 ore. Ca și în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acțiunii Insulina lispro este în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura și activitatea fizică.

VIII. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina lispro, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutateii corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienților. La acești pacienți se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei și ajustarea dozelor de insulină lispro.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Hipoglicemia

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, stări patologice potențial letale.

O consecință farmacodinamică a acțiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă.

Administrarea insulinei lispro la copii sub 12 ani trebuie luată în considerare numai în cazul în care se așteaptă un beneficiu comparativ cu insulina obișnuită.

VI. Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Insulina lispro sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puțin frecventă.

VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet, medici desemnați."

7. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 14 cod (A018E): DCI INSULINUM ASPART se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"DCI: INSULINUM ASPART

Insulina aspart forma premixată 30 este un analog premixat de insulină ce conține insulină aspart solubilă și protamină, insulină aspart cristalizată în raport de 30/70. 1 ml suspensie conține insulină aspart solubilă/ insulină aspart cristalizată cu protamină în raport de 30/70 (echivalent cu 3,5 mg) 100 unități.

Insulina aspart este produsă în *Saccharomyces cerevisiae*, prin tehnologie ADN recombinat

I. Criterii de includere

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste, cu diabet zaharat,

atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

II. Doze și mod de administrare:

1. Insulina aspart forma premixată 30 poate fi administrată în monoterapie la pacienții cu diabet zaharat tip 2 sau în asociere cu medicamente antidiabetice orale pentru care este aprobată asocierea cu insulină, atunci când acele medicamente antidiabetice orale în monoterapie nu realizează un control glicemic satisfăcător. Când Insulina aspart forma premixată 30 se administrează o dată pe zi, iar doza este mai mare de 30 de unități, în general este recomandat să se împartă doza în două părți și să se efectueze două administrări.

2. La pacienții cu diabet zaharat tip 1, necesarul individual de insulină este cuprins obișnuit între 0,5 și 1,0 Unități/kg și zi și poate fi asigurat total sau parțial de Insulină aspart forma premixată 30. Doza de Insulină aspart forma premixată 30 se stabilește individual, în concordanță cu nevoile pacientului.

3. Insulina aspart forma premixată 30 prezintă un debut al acțiunii mai rapid decât insulina umană bifazică și trebuie administrată, în general, imediat înainte de masă. Când este necesar, Insulina aspart forma premixată 30 se poate administra la scurt timp după masă.

4. Insulina aspart forma premixată 30 se administrează numai subcutanat în coapsă sau peretele abdominal. Se poate administra, de asemenea, în regiunea fesieră sau deltoidiană. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotație în cadrul aceleiași regiuni. Ca și în cazul celorlalte insuline, durata acțiunii variază în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură și activitatea fizică. Insulina aspart forma premixată 30 nu se administrează niciodată intravenos.

5. Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacientului.

6. Insulina aspart forma premixată 30 poate fi utilizată la copii și adolescenți începând de la vârsta de 10 ani în cazul în care insulina premixată este preferată. Pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 9 ani datele clinice sunt limitate. Nu au fost efectuate studii cu Insulină aspart formă premixată 30 la copii cu vârsta sub 6 ani.

III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina aspart, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutateii corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Posologia inadecvată sau întreruperea tratamentului, îndeosebi în diabetul de tip 1 duce la hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, condiții potențial letale.

Omiterea unei mese sau efortul fizic excesiv, neplanificat poate duce la hipoglicemie. Comparativ cu insulina umană bifazică, Insulina aspart forma premixată 30 poate avea un efect mai pronunțat de scădere a glicemiei până la 6 ore după injectare.

În funcție de pacient, poate fi necesară compensarea acestui fenomen prin adaptarea dozei de insulină și/sau a aportului alimentar.

Insulina aspart forma premixată 30 se administrează strict în funcție de orarul meselor. De aceea, la pacienții cu afecțiuni concomitente sau tratați cu alte medicamente care pot întârzia absorbția alimentelor, trebuie avut în vedere debutul rapid al acțiunii.

Modificări ale concentrației, mărcii (producătorul), tipului, speciei și/sau metodei de fabricație) pot face necesară modificarea dozei. La pacienții tratați cu Insulina aspart forma premixată 30 poate fi necesară modificarea posologiei folosită în cazul insulinei lor uzuale. Dacă este necesară modificarea dozei, aceasta se poate face de la prima doză sau în timpul primelor săptămâni sau luni de tratament.

Experiența clinică privind folosirea insulinei aspart în timpul sarcinii este limitată. În timpul alăptării nu există restricții privind tratamentul cu Insulina aspart forma premixată 30. Tratamentul cu insulină al mamelor care alăptează nu prezintă risc pentru copil. Totuși, poate fi necesară ajustarea dozei de Insulină aspart forma premixată 30.

Asocierea Insulină aspart forma premixată 30 cu pioglitazonă trebuie avută în vedere numai după o evaluare clinică a riscului pacientului de dezvoltare a unor semne sau simptome de insuficiență cardiacă, surplus ponderal și edeme.

VI. Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Insulina aspart forma premixată 30 sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină și de aceea, pe durata intensificării dozajului, este necesară o atenție specială.

Reacțiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacție și prurit. Cele mai multe reacții la locul de injectare sunt minore și tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet, medici desemnați."

8. După poziția 14 se introduce o nouă poziție, poziția 14bis, cu următorul cuprins:

"NR. ANEXĂ	COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE
1.	14bis	A019E	DCI INSULINUM GLULIZINA"

9. După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 14, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 14bis cod (A0119E) DCI: INSULINUM GLULIZINA, cu următorul cuprins:

"DCI INSULINUM GLULIZINA

Insulina glulizina este un analog de insulină umană cu acțiune rapidă produs prin tehnologia ADN-ului recombinant utilizând tulpini de Escherichia coli. Fiecare ml conține insulină glulizina 100 Unități (echivalent cu 3,49 mg)

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina glulizina

Adulții și copii peste 6 ani cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

II. Doze și mod de administrare

1. Regimul de doze de Insulină glulizin trebuie ajustat individual.

2. Insulina glulizin trebuie utilizată în regimuri terapeutice care includ o insulină cu durată de acțiune intermediară sau lungă sau analogi de insulină bazală și poate fi utilizat în asociere cu antidiabetice orale.

3. Insulina glulizin trebuie administrată cu puțin timp (0 - 15 min) înainte de masă, în timpul mesei sau imediat după masă.

4. Insulina glulizin trebuie administrată subcutanat în peretele abdominal, coapsă sau mușchiul deltoid sau în perfuzie continuă în peretele abdominal. În cadrul aceleiași regiuni (abdomen, coapsă sau mușchi deltoid), locurile injectării și ale perfuzării trebuie alternate de la o injecție la alta. Viteza absorbției și, consecutiv, debutul și durata acțiunii, pot fi influențate de locul injectării, exercițiul fizic și alți factori. Injectarea subcutanată în peretele abdominal asigură o absorbție puțin mai rapidă decât de la nivelul altor locuri de injectare.

Insulina glulizin poate fi administrată intravenos. Administrarea pe această cale trebuie efectuată de către personalul medical

III. Monitorizarea tratamentului

În timpul tratamentului cu insulină se recomandă determinări repetate ale glicemiei prin automonitorizare cu scopul de a evita atât hiperglicemia cât și hipoglicemia. Hipoglicemia poate să apară ca rezultat al unui exces de activitate a insulinei comparativ cu aportul alimentar și consumul energetic. Nu sunt disponibile date specifice cu privire la supradozajul cu insulină glulizin.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Hipoglicemie

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, stări patologice potențial letale. O consecință farmacodinamică a acțiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile. Trecerea unui pacient la un nou tip sau la o altă marcă de insulină trebuie făcută sub supraveghere medicală strictă.

Dacă este utilizată asocierea cu pioglitazonă, pacienții trebuie supravegheați pentru identificarea de semne și simptome ale insuficienței cardiace, creștere în greutate și edeme.

Datele provenite din utilizarea insulinei glulizin la gravide sunt limitate.

VI. Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Insulina glulizin sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Reacțiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacție și prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacții la locul de injectare sunt minore și tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet sau medici desemnați."

10. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 15, cod (A020E), DCI TIAZOLIDINDIONE se modifică după cum urmează:

"NR. ANEXĂ	COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE
1.	15	A020E	DCI "PIOGLITAZONUM"

11. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 15 cod (A020E): DCI TIAZOLIDINDIONE se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"DCI: PIOGLITAZONUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

1. În monoterapie:

- la pacienții cu DZ tip 2 și insulinorezistență importantă, care nu tolerează metforminul sau la care este contraindicat, și la care valoarea HbA1c este $\geq 7\%$, deși măsurile de respectare a stilului de viață au fost aplicate și respectate de cel puțin 3 luni.

Insulinorezistență importantă este sugerată de:

- indice de masă corporală, în continuare IMC ≥ 30 kg/mp
- circumferința abdominală, în continuare CA > 94 cm la bărbați și > 80 cm la femei

- alte elemente ale sindromului metabolic.

2. În terapie orală dublă, în asociere cu:

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

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

3. În terapie orală triplă

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

4. Pioglitazona este, de asemenea, indicată în combinație cu insulină, la pacienții cu DZ tip 2 și insulinorezistență importantă, care nu tolerează metforminul sau la care este contraindicat și la care HbA1c este $\geq 7\%$, în ciuda măsurilor de modificare a stilului de viață și a administrării unei insulinoterapii în doze adecvate, pe o perioadă de minim 3 luni.

II. Doze

Pioglitazona: 15 - 30 mg/zi și, în caz de neatingere a țintei după 3 luni (HbA1c $< 7\%$), doza se poate crește la 45 mg/zi.

În asocierea cu insulină, doza curentă de insulină poate fi păstrată după inițierea tratamentului cu pioglitazonă. Dacă pacienții raportează hipoglicemie, doza

de insulină trebuie scăzută.

III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie evaluată la intervale regulate, de 1 - 3 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun și postprandiale (acolo unde este posibil, și a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse. La rezultate similare (în termenii țăintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

4. După atingerea și menținerea țăintelor terapeutice se va testa posibilitatea menținerii acestora în condițiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.

IV. Contraindicații

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- insuficiență cardiacă sau istoric de insuficiență cardiacă (stadiile NYHA I până la IV)
- insuficiență hepatică
- cetoacidoză diabetică
- neoplasm de vezică urinară confirmat în prezent sau antecedente de neoplasm de vezică urinară
- hematurie macroscopică neinvestigată
- boala cardiacă ischemică.

V. Precauții

Retenția hidrică și insuficiență cardiacă.

Monitorizarea funcției hepatice.

Tulburări oculare.

Creșterea greutateii corporale: greutatea pacientului trebuie determinată periodic.

Anemia.

Hipoglicemia.

Tulburări osoase.

Nu se vor folosi tiazolidindione la pacienții dializați.

Comprimatele de pioglitazonă conțin lactoză și de aceea nu trebuie administrate la pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză.

VI. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate"

12. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 17 cod (A022E): DCI SITAGLIPTINUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"DCI: SITAGLIPTINUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific
tratamentul diabetului zaharat de tip 2:

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

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

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

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

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

II. Doze și mod de administrare

Doza de sitagliptină este de 100 mg, o dată pe zi. Se menține doza de metformin sau de agonist PPAR γ , iar sitagliptina se administrează concomitent. În cazul în care sitagliptina este administrat în asociere cu o sulfoniluree sau insulină, trebuie avută în vedere utilizarea unei doze mai mici de sulfoniluree, pentru a diminua riscul hipoglicemiei. În cazul în care este omisă o doză de sitagliptină, aceasta trebuie administrată imediat după ce pacientul își amintește. Nu trebuie administrată o doză dublă în aceeași zi.

III. Monitorizarea tratamentului:

- de către specialistul diabetolog, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici;

- clinic: toleranța individuală, indicii antropometrici, semne/simptome de reacție alergică, semne/simptome de hipoglicemie, examen clinic complet;

- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie a-jeun și postprandială în funcție de fiecare caz în parte, HbA_{1c} la inițierea tratamentului și la 3 luni, ulterior la schimbarea dozelor sau a schemei de tratament), parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. Generale Inhibitorii DPP 4 nu trebuie utilizați la pacienți cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

2. Hipoglicemia în cazul utilizării în asociere cu un alt antidiabetic oral. În studiile clinice în care s-au administrat inhibitorii DPP-4 în monoterapie și în asociere cu medicamente care nu sunt cunoscute ca determinând hipoglicemie (de exemplu, metformin sau pioglitazonă), frecvența apariției hipoglicemiilor a fost similară cu cele raportate la pacienții la care s-a administrat placebo. În cazul asocierii inhibitorilor DPP-4 (sitagliptina) cu sulfonilureice se impune reducerea dozei de sulfoniluree.

3. Pacienții cu insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei de sitagliptina la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei [ClCr] > 50 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală moderată ([ClCr] >30 până la < 50 ml/min) doza de sitagliptină este de 50 mg/zi. La pacienții cu insuficiență renală severă ([ClCr] < 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiul terminal necesitând hemodializă sau dializă peritoneală doza de sitagliptina este de 25 mg/zi, tratamentul poate fi administrat indiferent de momentul dializei.

4. Pacienți cu insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Sitagliptina nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

5. Pancreatita acută: utilizarea inhibitorilor DPP-4 a fost asociată cu riscul de a dezvolta pancreatită acută. Pacienții trebuie informați despre simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. Remisiunea pancreatitei a fost observată după întreruperea administrării de sitagliptin (cu sau fără tratament de susținere). Dacă se suspectează pancreatita, sitagliptinul și alte medicamente potențial suspecte, trebuie întrerupte; dacă pancreatita acută este confirmată, tratamentul cu sitagliptin nu trebuie reluat. Se recomandă prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

6. Copii și adolescenți: Inhibitorii DPP-4 nu sunt recomandați la copii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea medicamentului.

7. Sarcina și alăptarea: Nu există date adecvate privind utilizarea inhibitorilor DPP- 4 la femeile gravide și în cursul alăptării.

VI. Efecte adverse:

- cefalee;

- susceptibilitate crescută pentru infecții la nivelul căilor aeriene superioare.

VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu gliptine va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către un specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Medicii prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate"

13. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 18 cod (A023E): DCI INSULINUM DETEMIR se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"DCI: INSULINUM DETEMIR

Insulina detemir este un analog de insulină cu acțiune prelungită utilizat ca

insulină bazală. 1 ml soluție conține insulină detemir 100 unități (echivalent la 14,2 mg). Insulina detemir este produsă pe *Saccharomyces cerevisiae* prin tehnologie ADN recombinant.

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulină detemir

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 1 an sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

II. Doze și mod de administrare:

1. Insulina detemir poate fi utilizat în monoterapie ca insulină bazală sau în combinație cu o insulină bolus. De asemenea poate fi utilizat în combinație cu medicamente antidiabetice orale și/sau agoniști de receptor GLP-1. În situațiile în care insulina detemir este administrată în combinație cu medicamente antidiabetice orale sau este adăugată la agoniști de receptor GLP-1, se recomandă să fie administrată o dată pe zi.

2. Când se utilizează ca parte a unei terapii insulinice de tip bazal-bolus, insulina detemir trebuie administrată o dată sau de două ori pe zi, în concordanță cu necesitățile pacientului. Doza de insulină detemir trebuie ajustată individual. La pacienții care necesită două doze zilnice pentru optimizarea controlului glicemiei, doza de seară poate fi administrată seara sau înainte de culcare.

Insulina detemir se administrează doar subcutanat. NU trebuie administrată intravenos, deoarece poate determina hipoglicemie severă. Administrarea intramusculară trebuie de asemenea, evitată. Insulina detemir nu trebuie utilizată în pompele de perfuzare a insulinei.

3. Se administrează subcutanat prin injecție în peretele abdominal, coapsă, braț, regiunea deltoidiană sau în regiunea gluteală. Locurile de injecție trebuie întotdeauna schimbate în cadrul aceleiași regiuni anatomice pentru a evita lipodistrofia. Durata de acțiune variază în funcție de doză, locul de injecție, fluxul sanguin, temperatură și nivelul activității fizice.

4. Înlocuirea altor insuline cu acțiune prelungită sau intermediară cu Insulina detemir, poate necesita ajustarea dozei și a momentului administrării. Ca în cazul tuturor insulinelor, monitorizarea atentă a glicemiei este recomandată în timpul înlocuirii și în timpul primelor săptămâni după aceasta.

4. Poate fi necesară ajustarea tratamentului antidiabetic concomitent (doza și/sau momentul administrării antidiabeticelor orale sau a insulinelor cu acțiune scurtă/rapidă asociate).

5. Insulina detemir poate fi administrată la pacienții vârstnici, cu vârsta ≥ 65 de ani. Conform Rezumatului Caracteristicilor Produsului, la vârstnici și la pacienții cu afectare renală sau hepatică, monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și dozele de insulină detemir ajustate în funcție de necesitățile individuale.

III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulină detemir, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutateii corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la insulina detemir sau la oricare dintre excipienți

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. Insulina detemir nu trebuie administrată intravenos, deoarece aceasta poate determina hipoglicemii severe. Trebuie evitată administrarea intramusculară.

2. Dacă insulina detemir este amestecată cu alte preparate insulinice, profilul de acțiune al uneia sau al ambelor componente se va modifica. Amestecarea insulinei detemir cu analogi de insulină cu acțiune rapidă, de exemplu insulina aspart, are ca rezultat un profil de acțiune cu un efect maxim mai scăzut și mai întârziat comparativ cu cel al injecțiilor separate. De aceea, amestecarea insulinei cu acțiune rapidă și a Insulinei detemir trebuie evitată.

3. Sarcina și alăptarea. Tratamentul cu insulină detemir poate fi luat în considerare în timpul sarcinii, dar trebuie evaluat orice potențial beneficiu comparativ cu posibilitatea creșterii riscului unui rezultat nedorit al sarcinii. Datele de siguranță colectate după punerea pe piață a produsului nu au arătat reacții adverse generate de insulina detemir asupra sarcinii și nici malformații sau toxicitate fetală/neonatală.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă insulina detemir se excretă în laptele uman. Nu sunt anticipate efecte metabolice ale insulinei detemir pentru nou-născuți/copii alăptați deoarece insulina detemir este o peptidă care se transformă în aminoacizi în tractul

gastrointestinal uman. Femeile care alăptează pot necesita ajustarea dozei de insulină și a dietei.

VI. Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Insulină detemir sunt în principal dependente de doză și datorate efectului farmacologic al insulinei. Hipoglicemia este o reacție adversă frecventă. Poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Reacțiile la locul de injectare sunt întâlnite mai frecvent în timpul tratamentului cu Insulină detemir, decât în timpul tratamentului cu insulină umană. Aceste reacții includ eritem, inflamare, contuzie, tumefacție și prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacții la locul de injectare sunt minore și tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet, medici desemnați."

14. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 19 cod (A024E): DCI INSULINUM GLARGINE se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"DCI: INSULINUM GLARGINE

Insulina glargin este un analog de insulină umană cu durată lungă de acțiune produs prin tehnologia ADN-ului recombinant pe tulpini de Escherichia coli.

Insulina glargin se poate prezenta sub forma insulina glargin 100 unități/ml (echivalent cu 3,64 mg) inovativ sau biosimilar și insulina glargin 300 unități/ml (echivalent cu 10,91 mg).

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulină glargin

Insulina glargin este indicată pentru adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

Insulina glargin 300 unități/ml este indicată pentru tratamentul diabetului zaharat la adulți. Siguranța și eficacitatea insulinei glargin 300 unități/ml la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

II. Doze și mod de administrare

1. Insulina glargin trebuie administrată o dată pe zi, oricând în timpul zilei, însă la aceeași oră în fiecare zi. Dozele și momentul administrării insulinei glargin trebuie adaptate individual. La pacienții cu diabet zaharat tip 2, insulina glargin poate fi administrată și în asociere cu antidiabetice orale.

2. Stabilirea dozei de insulină și a algoritmului de ajustare al acesteia se va face de către medicul specialist diabetolog pentru fiecare pacient în parte în funcție de necesarul de insulină stabilit pe baza evaluării clinico-biochimice, a obiectivelor de tratament stabilite și a prezenței concomitente și a altor măsuri terapeutice.

3. Insulina glargin se administrează pe cale subcutanată, prin injectare la nivelul peretelui abdominal, regiunii deltoidiene sau a coapsei.

Locurile de injectare din cadrul unei regiuni de injectare aleasă trebuie alternate de la o injecție la alta.

4. Insulina glargin nu trebuie administrată intravenos. Durata prelungită de acțiune a Insulinei glargin este dependentă de injectarea sa în țesutul subcutanat. Administrarea intravenoasă a dozei uzuale subcutanate poate determina hipoglicemie severă.

III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulină glargin, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutății corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la insulina glargin sau la oricare dintre excipienți.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La pacienții cu insuficiență hepatică sau la pacienții cu insuficiență renală moderată/severă. Sarcina și alăptarea. Pentru insulina glargin nu sunt disponibile date clinice din studii controlate privind utilizarea sa la în cursul sarcinii și alăptării.

Utilizarea insulinei glargin poate fi luată în considerare în timpul sarcinii, dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Dacă este utilizată asocierea cu pioglitazonă, pacienții trebuie supravegheați pentru identificarea de semne și simptome ale insuficienței cardiace, creștere în

greutate și edeme.

VI. Reacții adverse

Hipoglicemia, în general cea mai frecventă reacție adversă la tratamentul cu insulină, poate să apară dacă doza de insulină este prea mare în raport cu necesarul de insulină. Momentul apariției hipoglicemiei depinde de profilul de acțiune al insulinelor utilizate și, de aceea, se modifică atunci când se schimbă regimul terapeutic.

Reacții la locul injectării. Aceste reacții includ eritem, durere, prurit, urticarie, edem sau inflamație. Cele mai multe reacții minore la insuline la nivelul locului de administrare se remit, de regulă, în decurs de câteva zile până la câteva săptămâni.

VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet sau medici desemnați."

15. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 19 cod (A025E): DCI COMBINAȚII (PIOGLITAZONUM + METFORMIN) se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"DCI: COMBINAȚII (PIOGLITAZONUM + METFORMIN)

Substanța activă: fiecare comprimat conține pioglitazonă 15 mg (sub formă de clorhidrat) și clorhidrat de metformină 850 mg.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Combi-nația este indicată pentru tratamentul pacienților cu diabet zaharat de tip 2, mai ales al celor supraponderali, care nu pot obține un control suficient al glicemiei numai cu doza maxim tolerată de metformină administrată pe cale orală.

II. Doze și mod de administrare

1. Doza obișnuită de Combinație este de 30 mg/zi pioglitazonă plus 1700 mg/zi clorhidrat de metformină (această doză se obține cu un comprimat de Combinație 15 mg/850 mg, administrat de două ori pe zi). Înainte ca pacientului să i se administreze Combinația trebuie luată în considerare creșterea treptată a dozei de pioglitazonă (adăugată dozei optime de metformină). Dacă este adecvat din punct de vedere clinic, se poate lua în considerare trecerea directă de la monoterapia cu metformină la Combinație.

2. Administrarea de Combinație în timpul mesei sau imediat după aceea poate reduce simptomele gastrointestinale asociate cu metformină.

III. Contraindicații

Combi-nația este contraindicată la pacienții cu:

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți
 - Insuficiență cardiacă sau antecedente de insuficiență cardiacă (stadiile NYHA de la I la IV)
 - Boală cronică sau acută, care ar putea determina hipoxie tisulară, cum ar fi insuficiență cardiacă sau respiratorie, infarct miocardic recent, șoc
 - Insuficiență hepatică
 - Intoxicație acută cu alcool, alcoolism
 - Cetoacidoză diabetică sau precomă diabetică
 - Insuficiență sau disfuncție renală (clearance-ul creatininei < 60 ml/min).
- Afecțiuni acute cu potențial de deteriorare a funcției renale, cum ar fi:
- Deshidratare
 - Infecție severă
 - Șoc
 - Administrare intravasculară de substanțe de contrast cu iod
 - Alăptare

IV. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie probată la intervale regulate de 1 - 3 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun și postprandială (acolo unde este posibil și a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. Acidoza lactică
2. Funcția renală

3. Intervenția chirurgicală
4. Administrarea unei substanțe de contrast care conține iod
5. Retenția de lichide și insuficiență cardiacă
6. Monitorizarea funcției hepatice
7. Creșterea în greutate
8. Hipoglicemia
9. Tulburările oculare
10. Ovarele polichistice
11. Altele

12. Riscul de fractură trebuie avut în vedere în cazul femeilor cărora li se administrează pioglitazonă în cadrul unui tratament pe perioadă îndelungată.

13. Combinația nu trebuie utilizată în timpul sarcinii și la femeile aflate în perioada fertilă care nu folosesc metode de contracepție. Nu se cunoaște dacă alăptarea determină expunerea copilului mic la medicament. De aceea, combinația nu trebuie utilizată de către femeile care alăptează.

VI. Reacții adverse

Nu s-au efectuat studii clinice terapeutice cu Combinația comprimate; cu toate acestea, s-a demonstrat bioechivalența Combinației, constând din administrarea concomitentă de pioglitazonă și metformină. Reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității: tulburări hematologice și limfatice (anemie), tulburări oculare, tulburări gastro-intestinale, tulburări metabolice și de nutriție (creștere în greutate) tulburări musculo-scheletale și ale țesutului conjunctiv (artralgie) tulburări renale și ale căilor urinare (hematurie)

VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate"

16. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 23 cod (A028E): DCI EXENATIDUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"DCI: EXENATIDUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

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

1. în terapia dublă în asocieră cu:

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

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

2. în terapia triplă

- la pacienți cu DZ tip 2 la care, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în asocieră cu derivați 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 și/ sau pioglitazonă la adulții la care nu s-a obținut un control glicemic adecvat cu aceste medicamente.

II. Doze și mod de administrare

Tratamentul cu EXENATIDA poate fi inițiat cu 5 mg exenatidă per doză, administrate de două ori pe zi, în continuare BID, timp de cel puțin o lună, pentru a îmbunătăți tolerabilitatea sau în funcție de profilul pacientului, medicul poate opta pentru forma cu eliberare prelungită de 2 mg cu administrare săptămânală. Ulterior, doza de exenatidă poate fi crescută la 10 mg BID pentru forma cu administrare zilnică pentru a îmbunătăți și mai mult controlul glicemic

EXENATIDA se poate administra oricând în perioada de 60 minute dinaintea mesei de dimineață și de seară (sau a celor două mese principale ale zilei, separate printr-un interval de aproximativ 6 ore sau mai mult).

EXENATIDA nu trebuie administrată după mese. Dacă o injecție a fost omisă, tratamentul trebuie continuat cu următoarea doză programată.

Exista și varianta cu administrare săptămânală/eliberare prelungită a 2 mg de

exenatidă. Administrarea se face în aceeași zi din săptămână.

Fiecare doză trebuie administrată ca injecție subcutanată în coapsă, abdomen sau partea superioară a brațului.

III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie probată la intervale regulate de 1-3 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a-jeun și postprandială (acolo unde este posibil și a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

IV. Contraindicații

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

2. EXENATIDA nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

V. Precauții

1. La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei 50-80 ml/min), nu este necesară ajustarea dozajului EXENATIDA. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei: 30-50 ml/min), creșterea dozei de la 5 mg la 10 mg trebuie aplicată conservator. EXENATIDA nu este recomandat la pacienții cu nefropatii în stadiu terminal sau cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)

2. Pacienți cu insuficiență hepatică - La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozajului EXENATIDA

3. Copii și adolescenți - Nu există experiență la copii și la adolescenți sub 18 ani.

4. Nu există date adecvate rezultate din utilizarea EXENATIDA la femeile gravide

5. Hipoglicemia - Atunci când se adaugă exenatida la terapia existentă cu metformină, poate fi continuată administrarea dozei curente de metformină, deoarece nu se anticipează risc crescut de hipoglicemie, în comparație cu administrarea metforminei în monoterapie. Atunci când exenatida se adaugă la terapia cu sulfoniluree, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree, pentru a reduce riscul de hipoglicemie.

6. Doza de EXENATIDA nu necesită ajustări de la o zi la alta în funcție de glicemia auto-monitorizată. Cu toate acestea, auto-monitorizarea glicemiei poate deveni necesară, pentru ajustarea dozei sulfonilureelor.

7. EXENATIDA nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat tip 2 care necesită insulinoterapie din cauza insuficienței celulelor beta.

8. Injectarea intravenoasă sau intramusculară a EXENATIDA nu este recomandată.

VI. Reacții adverse

Tulburări gastro-intestinale. Reacția adversă cea mai frecvent raportată a fost greața. Odată cu continuarea tratamentului, frecvența și severitatea tulburărilor gastrointestinale au scăzut la majoritatea pacienților.

Reacțiile la locul injectării. De regulă, aceste reacții au fost de ușoare și nu au dus la întreruperea administrării EXENATIDEI

VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate"

17. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 24 cod (A029E): DCI INSULINUM LISPRO se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"DCI: INSULINUM LISPRO

Insulina lispro forma premixată 25 este un analog premixat de insulină constituit din soluție de insulină lispro 25% și suspensie de protamină a insulinei lispro 75%. - Un ml conține 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulină lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli).

Insulina lispro forma premixată 50 este un analog premixat de insulină constituit din soluție de insulină lispro 50% și suspensie de protamină a insulinei lispro 50%. - Un ml conține 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulină lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli).

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulină lispro formele premixate
Insulina lispro formele premixate 25 și 50 sunt indicate pentru tratamentul pacienților cu diabet zaharat care necesită insulină pentru menținerea homeostaziei glucozei. Administrarea la copii sub 12 ani trebuie luată în considerare numai în cazul în care se așteaptă un beneficiu comparativ cu insulina obișnuită.

II. Doze și mod de administrare

1. Doza de Insulină lispro este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului.

2. Insulina lispro forma premixată 25 și forma premixată 50 trebuie administrate numai prin injectare subcutanată. După administrarea subcutanată se observă debutul rapid și atingerea precoce a activității maxime. Aceasta permite ca Insulina lispro forma premixată 25 și forma premixată 50 să poată fi administrate foarte aproape de momentul mesei. Ca și în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acțiunii Insulinei lispro formă premixată 25 sau 50, este în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură și activitatea fizică.

III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina lispro forma premixată 25 sau 50, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutateii corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienților. La acești pacienți se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei și ajustarea dozelor de insulină lispro formă premixată.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Hipoglicemia

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, stări patologice potențial letale.

O consecință farmacodinamică a acțiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile. Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă.

Administrarea insulinei lispro mixată (25/50) la copii sub 12 ani trebuie luată în considerare numai în cazul în care se așteaptă un beneficiu comparativ cu insulina obișnuită.

Dacă este utilizată asocierea cu pioglitazonă, pacienții trebuie supravegheați pentru identificarea de semne și simptome ale insuficienței cardiace, creștere în greutate și edeme.

VI. Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Insulina lispro sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puțin frecventă.

VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet, medici desemnați."

18. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 25, cod (A030Q) DCI AGLUCOSIDASUM ALFA se modifică după cum urmează:

"NR. ANEXĂ	COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE
1.	25	A030Q	DCI AGLUCOSIDASUM ALFA"

19. La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 29, cod (B009I) DCI

CLOPIDOGRELUM, pct. V. Prescriptori, se modifică după cum urmează:

"V. Prescriptori

Medicamentele vor fi prescrise inițial de către medicul specialist (cardiologie, medicină internă, neurologie, chirurgie cardiovasculară, chirurgie vasculară), ulterior prescrierea va putea fi continuată pe baza scrisorii medicale, de către medicii de familie."

20. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 32, cod (B010I) DCI PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU TRATAMENTUL ANTITROMBOTIC ÎN PREVENȚIA SECUNDARĂ DUPĂ AVC ISCHEMICE, se abrogă.

21. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 38, cod (BB01I) DCI TRATAMENTUL ANTITROMBOTIC PENTRU PROTEZE VALVULARE, se abrogă.

22. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 39 cod (BD01D): DCI HEMOFILIE se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"PROTOCOL TERAPEUTIC AL HEMOFILIEI A și B și AL BOLII VON WILLEBRAND

HEMOFILIA A și B

I. DATE GENERALE

Hemofilia este o afecțiune hemoragică:

- congenitală transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorilor de coagulare VIII (Hemofilia A) sau IX (Hemofilia B)

- dobândită, caracterizată prin producerea de către organismul uman de autoanticorpi inhibitori împotriva factorilor de coagulare VIII sau IX proprii

HEMOFILIA CONGENITALĂ A și B

În funcție de nivelul seric al factorului de coagulare, se descriu 3 forme de severitate ale hemofiliei:

- forma ușoară, cantitatea de factor de coagulare este 5% - 40% (0,05 - 0,40 UI/ml)

- forma moderată, cantitatea de factor de coagulare cuprinsă între 1- 5% (0,01-0,05 UI/ml)

- forma severă, cantitatea factor de coagulare < 1% din normal (< 0,01 UI/ml)

Conform datelor Federației Mondiale de Hemofilie (WFH) și ale Consorțiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferențe notabile ale frecvenței hemofiliei congenitale, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic. Incidența bolii este de 20 - 25 bolnavi la 100.000 persoane de sex masculin, respectiv 1 bolnav la 10.000 persoane din populația totală. În medie, 80% din cazuri sunt reprezentate de hemofilia A și 20% de hemofilia B. Proporția formelor severe (nivelul FVIII / IX < 1%) este pentru hemofilia A de 50 - 70%, iar pentru hemofilia B, de 30 - 50%.

Manifestările hemoragice

Fenotipul caracteristic al hemofiliei constă în tendința la hemoragii spontane sau provocate în funcție de severitatea deficitului de factor de coagulare. (Tabel 1, 2)

Tabel nr. 1: Corelația dintre severitatea episoadelor hemoragice și nivelul factorului de coagulare

Severitatea Hemofiliei (nivelul factorului VIII/IX în procente)	Caracteristicile sângerării
Severă (F VIII / IX <1%)	Hemoragii frecvente, spontane mai ales la nivelul articulațiilor și mușchilor, în general fără o cauză precizată
Moderată (F VIII / IX 1 - 5%)	Rar hemoragiile pot apare spontan; hemoragii grave prelungite în urma traumatismelor sau intervențiilor chirurgicale
Ușoară (F VIII / IX 5 - 40%)	Hemoragii severe și prelungite în cazul traumatismelor majore sau intervențiilor chirurgicale

Tabel nr. 2 - Frecvența episoadelor hemoragice în funcție de localizare

Localizarea hemoragiilor	Frecvența (%)
Hemartroze	70 - 80

Hemoragii muscular	10 - 20
Alte hemoragii majore	5 - 10
Hemoragii SNC	< 5

În funcție de localizare, hemoragiile pot fi severe sau care pun viața în pericol (tabel 3).

Tabel nr. 3

Hemoragii severe	Hemoragii care pun viața în pericol
- Articulații	- Cerebrale (SNC)
- Musculatura și țesuturile moi	- Gastrointestinale (GI)
- Bucale/nazale/intestinale	- Gât/faringe
- Hematurie	- Traumatisme severe

II. PROTOCOL DE DIAGNOSTIC ÎNȚIAL AL HEMOFILIEI CONGENITALE

Diagnosticul

Suspiciunea de diagnostic

- anamneza (manifestări hemoragice caracteristice, ancheta familială - arborele genealogic)

- diagnostic activ la copiii de sex masculin din familiile cu hemofilie (arborele genealogic)

- circa 50% din cazurile nou diagnosticate nu au antecedente familiale (forme sporadice)

Confirmarea diagnosticului și precizarea tipului de hemofilie

- timp parțial de tromboplastină activat (TPTA)

- timp de consum de protrombină

- timpul de coagulare global, timpul Howell cu valori frecvent normale în formele non-severe și nefiind indicate ca teste screening (tab nr. 4)

- corecția timpului de consum de protrombină sau a TPTA cu plasmă proaspătă, ser vechi și plasmă absorbită pe sulfat de bariu

- determinarea concentrației plasmatice a factorului VIII/IX - prin metodă coagulometrică sau cromogenică

Tabel nr. 4 - Interpretarea testului screening

Diagnostic posibil	TP	TPTA	Timp de sângerare	Nr. Trombocite
Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Hemofilie A sau B	Normal	Prelungit	Normal	Normal
Boala von Willebrand	Normal	Normal sau prelungit	Normal sau prelungit	Normal sau redus
Defect de trombocite	Normal	Normal	Normal sau prelungit	Normal sau redus

Precizarea formei de severitate a hemofiliei

- determinarea concentrației plasmatice a factorului VIII/IX - prin metodă coagulometrică sau cromogenică.

Identificarea inhibitorilor

- determinarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX, testul cel mai accesibil fiind testul Bethesda, testul de recovery și stabilirea timpului de înjumătățire a FVIII și FIX

III. PROTOCOL DE TRATAMENT AL HEMOFILIEI CONGENITALE

A. TRATAMENTUL SAU SUBSTITUȚIA PROFILACTICĂ CONTINUĂ

1) Definiții:

Profilaxie primară continuă: tratament continuu (cel puțin 45 săptămâni/an) regulat inițiat înainte de apariția afectării articulare documentată clinic și/sau imagistic, înainte de apariția celei de-a doua hemartroze la nivelul articulațiilor mari*) și înaintea vârstei de 2-3 ani.

*) Articulații mari: gleznă, genunchi, șold, cot și umăr

Profilaxie secundară continuă: tratament continuu (cel puțin 45 săptămâni/an), regulat, inițiat după apariția a două sau mai multe hemartroze la nivelul articulațiilor mari*) dar înainte de apariția afectării articulare documentată clinic și/sau imagistic.

*) Articulații mari: gleznă, genunchi, șold, cot și umăr

Profilaxie terțiară: tratament continuu (cel puțin 45 săptămâni/an), regulat, inițiat după debutul afectării articulare documentată clinic și imagistic.

Tratamentul continuu: definit ca intenția de tratament pentru 52 de săptămâni pe an și un minim de administrări definite a priori pentru cel puțin 45 săptămâni (85%) pe an.

2) Obiective: prevenirea accidentelor hemoragice, ameliorarea bolii cronice articulare, îmbunătățirea calității vieții pacienților cu hemofilie.

3) Criterii de includere

- Pacienții cu vârsta 1- 18 ani și pacienții cu vârsta peste 18 ani la care s-a început deja tratamentul profilactic din perioada copilăriei, cu formă congenitală severă de boală (deficit congenital de FVIII sau FIX $\leq 1\%$ sau 1-2% cu fenotip sever*), fără inhibitori)

*) fenotip sever = cel puțin 4 sângerări într-o perioadă de 6 luni documentat clinic

4. Tratament

Produse:

Hemofilia A: Factor VIII de coagulare plasmatic sau recombinant

Hemofilia B: Factor IX de coagulare plasmatic sau recombinant

Doze:

Hemofilia A: concentrate de FVIII de coagulare cu 25-50 UI factor VIII/kg/doza, de 3-4 ori pe săptămână în zile alternative sau chiar zilnic, în funcție de fenotipul sângerării fiecărui pacient.

Hemofilia B: concentrate de FIX de coagulare cu 25-50 UI factor IX/kg/doza de 2 ori pe săptămână la 3-4 zile interval sau în funcție de fenotipul sângerării fiecărui pacient.

Mod de administrare: pe cale intravenoasă, lent. La inițiere și la vârste foarte mici intervalul de administrare trebuie stabilit de medical pediatru sau hematolog, făcându-se cu doze mai mici și la interval mai mare, cu escaladare progresivă, în funcție de fenotipul fiecărui pacient.

5. Monitorizarea tratamentului

- Monitorizarea clinică și paraclinică la cel mult 3 luni a evenimentelor hemoragice și a statusului articular

- Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori, după cum urmează:

- la copii, la inițierea tratamentului substitutiv, dozarea inhibitorilor trebuie făcută odată la fiecare 5 zile de expunere până se ajunge la 20 de zile de expunere, ulterior testarea se face la fiecare 10 zile de expunere până la atingerea a 21-50 de zile de expunere și apoi de cel puțin 2 ori pe an până la 150 de zile de expunere; ulterior determinarea inhibitorilor trebuie efectuată cel puțin odată pe an, înainte de intervenții chirurgicale sau în caz de răspuns suboptimal; este necesar controlul inhibitorilor și după substituții masive (peste 5 zile), la cei cu mutații favorizante pentru inhibitori sau post-chirurgical

6. Criterii de schimbare a tratamentului

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții sau la proteinele de șoarece sau hamster cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament

- Modificarea protocolului individual la pacienții care necesită doze și ritm crescute de administrare (regim alternativ 1 zi da 1 zi nu sau zilnic).

- Dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX de coagulare.

B. TRATAMENTUL SAU SUBSTITUȚIA PROFILACTICĂ INTERMITENTĂ/DE SCURTĂ DURATĂ ÎN HEMOFILIA CONGENITALĂ

1. Definiție:

Profilaxia intermitentă (periodică) sau de scurtă durată: tratament administrat pentru prevenirea sângerărilor pe o perioadă de timp care nu depășește 20 de săptămâni consecutive într-un an sau între 20 - 45 de săptămâni în cazurile selectate și bine documentate.

2. Obiective: prevenirea accidentelor hemoragice cu ameliorarea bolii cronice articulare sau cu alta localizare cu potențial risc vital, și îmbunătățirea calității vieții pacienților cu hemofilie.

3. Criterii de includere

- Pacienții cu hemofilie indiferent de vârstă:

* pe perioada curelor de recuperare locomotorie fizico-kinetoterapeutică, perioada stabilită fiind bine documentată.

* în caz de articulații țintă (> 4 sângerări într-o articulație într-o perioadă de 6 luni) bine documentat.

* în caz de efort fizic intensiv (călătorie, ortostatism prelungit, vacanță/concediu) pe o perioadă care să nu depășească anual 20 de săptămâni.

* prevenirea accidentelor hemoragice cu localizare cu potențial risc vital bine documentat (vezi tabel nr.3)

* pacienții la care s-a efectuat protezare articulară

4. Tratament

Substituția se face adaptat la factorul deficitar:

* F VIII în hemofilia A

* F IX în hemofilia B

* agenți de tip by pass în formele de boală cu inhibitori (rFVIIa, APCC)

- doza și ritmul de administrare se adaptează fiecărui pacient în funcție de situația mai sus menționată în care se încadrează

- durata medie este de 8 săptămâni, cu prelungire în cazuri speciale (după intervenții de artroplastie, kinetoterapie intensivă, la efort fizic excesiv, accidente hemoragice cu potențial risc vital), dar nu peste 45 săptămâni/an.

5. Monitorizarea tratamentului

• Monitorizarea lunară clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice cu orice localizare sau a statusului articular

• Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori.

6. Criterii de schimbare a tratamentului

• Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții sau la proteinele de șoarece sau hamster cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament

• Dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX de coagulare

C. TRATAMENTUL «ON DEMAND» (CURATIV) AL ACCIDENTELOR HEMORAGICE ÎN HEMOFILIA CONGENITALĂ FĂRĂ INHIBITORI

1. Obiective: oprirea evenimentului hemoragic instalat

2. Criterii de includere

- Pacienți cu hemofilie congenitală fără inhibitori, cu episod hemoragic

- Vârsta: orice grupă de vârstă

- Orice grad de severitate

3. Tratament

Produse:

Hemofilia A: Factor VIII de coagulare plasmatic sau recombinant

Hemofilia B: Factor IX de coagulare plasmatic sau recombinant

Doza și durata terapiei de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII / IX, de sediul și gradul hemoragiei și de starea clinică a pacientului. (Tabel 5, 6)

Hemofilia A:

Doze:

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe următoarea observație:

1 UI de factor VIII/kg crește activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl.

Astfel, doza necesară per 1 administrare este determinată utilizând următoarea formulă:

Unități (UI) necesare = greutate (kg) x creșterea dorită de factor VIII (%) x 0,5.

Tabel nr. 5 - Nivelul plasmatic de FVIII necesar în funcție de severitatea episodului hemoragic

Gravitatea hemoragiei	Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din	Frecvența de administrare (ore) / durata tratamentului (zile)
-----------------------	---	---

	normal sau UI/dl)	
Hemartroze, hemoragii musculare sau orale	20 - 40	Se administrează injecții repetate la fiecare 12-24 ore (de la 8 la 24 de ore, în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), până la remiterea colecției hemoragice confirmată clinic și imagistic
Hemoragii musculare sau hematoame extinse	30 - 60	Se administrează injecții repetate la fiecare 12-24 ore (de la 8 la 24 de ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), până la remiterea colecției hemoragice confirmată clinic și imagistic
Hemoragii care pun viața în pericol (cerebral, faringian, zona gâtului, gastro-intestinal)	60 - 100 -inițial 50 - întreținere	Se administrează injecții repetate la fiecare 8 - 24 de ore (de la 6 la 12 ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), până la remiterea colecției hemoragice confirmată clinic și imagistic

Hemofilia B:

Doze:

Calculul dozei necesare de factor IX se bazează pe observația conform căreia 1 UI factor IX per kg crește activitatea plasmatică a factorului IX cu 0,9% din activitatea normală.

Astfel, doza necesară per 1 administrare se calculează utilizând următoarea formulă:

Unități necesare = greutate (kg) x creșterea dorită de factor IX (%) (UI/dl) x 1,1

Tabel nr. 6 - Nivelul plasmatic de FIX necesar în funcție de severitatea episodului hemoragic

Gravitatea hemoragiei	Nivel necesar de factor IX (% din normal sau în UI/dl)	Frecvența administrării (ore)/ Durata terapiei (zile)
Hemartroză, sângerare musculară sau sângerare orală	20 - 40	Se administrează injecții repetate la intervale de 24 ore, până la remiterea colecției hemoragice confirmată clinic și imagistic
Sângerare musculară mai extinsă sau hematom compresiv	30 - 60	Se administrează injecții repetate la intervale de 24 ore, până la remiterea colecției hemoragice confirmată clinic și imagistic
Hemoragii amenințătoare de viață	60 - 100	Se administrează injecții repetate la intervale de 8-24 ore, până la remiterea colecției hemoragice confirmată clinic și imagistic

Mod de administrare: pe cale intravenoasă, lent. Intervalul de administrare trebuie stabilit la indicația medicului pediatru/hematolog.

4. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea răspunsului la tratament
- Monitorizarea clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice și a statusului articular

• Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori.

Tratamentul «on demand» se administrează până la dispariția hemartrozei/hematomului/sângerării confirmate clinic și/sau imagistic (ecografie, CT, RMN etc în funcție de situație)

5. Criterii de schimbare a tratamentului

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții sau la proteinele de șoarece sau hamster cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament

- Dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII/IX

D. TRATAMENTUL DE SUBSTITUȚIE ÎN CAZUL INTERVENȚIILOR CHIRURGICALE ȘI ORTOPEDICE PENTRU HEMOFILIA CONGENITALĂ FĂRĂ INHIBITORI

1. Obiective: asigurarea hemostazei în cursul intervențiilor chirurgicale și ortopedice

2. Criterii de includere

Pacienți, indiferent de vârstă, cu hemofilie congenitală fără inhibitori care necesită intervenții chirurgicale sau ortopedice.

Tabel nr. 7 Definiția invazivității intervenției

Minore	Orice procedură operativă invazivă unde sunt manipulate numai pielea, mucoasele sau țesutul conjunctiv superficial, de exemplu: implantarea pompelor în țesutul subcutanat, biopsii cutanate sau proceduri dentare simple.
Majore	Orice procedură invazivă care necesită anestezie generală și / sau în cazul unuia/ asocierii următoarelor proceduri: v abordarea chirurgicală a unei cavități v traversarea chirurgicală a unei bariere mezenchimale (de exemplu, pleura, peritoneu sau dura mater) v deschiderea unui strat de fascie v excizarea unui organ v modificarea anatomiei normale viscerale

3. Tratament

Produse:

Hemofilia A: Factor VIII de coagulare plasmatic sau recombinant

Hemofilia B: Factor IX de coagulare plasmatic sau recombinant

Hemofilia A:

Doza: este dependentă de gradul de invazivitate a intervenției, crescând în cantitate și durată de la intervenții minore la cele majore (Tabel 8, 9)

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe următoarea observație:

1 UI de factor VIII/kg crește activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl.

Doza necesară per 1 administrare este determinată utilizând următoarea formulă:

Unități (UI) necesare = greutate (kg) x creșterea dorită de factor VIII (%) x 0,5.

Tabel nr. 8 - Nivelul plasmatic de FVIII necesar în funcție de tipul de intervenție chirurgicală

Tipul de intervenție Chirurgicală	Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl)	Frecvența de administrare (ore) / durata tratamentului (zile)
Minore Incluzând extracțiile dentare	30 - 60 (pre, intra și postoperator)	Se administrează injecții repetate la fiecare 12 ore (de la 12 la 24 de ore în cazul pacienților cu vârstă sub 6 ani), până când se obține cicatrizarea
Majore	80 - 100 (pre, intra și postoperator)	Se administrează injecții repetate la fiecare 8- 12 ore (de la 6 până la 24 de ore, în cazul pacienților cu vârstă sub 6 ani) cu menținerea nivelului plasmatic de 80-100% până când se obține cicatrizarea, apoi se continuă tratamentul timp de cel puțin 10-14 zile, pentru a menține un nivel al activității Factorului VIII de 30-60% (UI/dl).

Hemofilia B:

Doze:

Calculul dozei necesare de factor IX se bazează pe observația conform căreia 1 UI factor IX per kg crește activitatea plasmatică a factorului IX cu 0,9% din activitatea normală.

Doza necesară per 1 administrare se calculează utilizând următoarea formulă:

Unități necesare = greutate (kg) x creșterea dorită de factor IX (%) (UI/dl) x 1,1

Tabel nr. 9 - Nivelul plasmatic de FIX necesar în funcție de tipul intervenției chirurgicale

Tipul de intervenție Chirurgicală	Nivelul plasmatic de factor IX necesar (% din normal sau U1/dl)	Frecvența de administrare (ore) / durata tratamentului (zile)
Minore, inclusiv extracția dentară	30 - 60 (pre, intra și postoperator)	Se administrează injecții repetate la intervale de 24 ore până se obține cicatrizarea
Majore	80-100 (pre, intra și postoperator)	Se administrează injecții repetate la fiecare 8-24 ore (de la 6 până la 24 de ore, în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani) cu menținerea nivelului plasmatic de 80-100% până când se obține cicatrizarea, apoi terapie pentru cel puțin încă 10-14 zile, pentru menținerea unei activități a F IX de 30%-60%.

Mod de administrare: pe cale intravenoasă, lent. Intervalul de administrare trebuie stabilit la indicația medicului pediatru/hematolog.

4. Monitorizarea tratamentului

- evaluarea eficienței hemostatice a tratamentului (Tabel 10)
- monitorizarea exactă a pierderilor de sânge intra- și postoperatorii
- monitorizarea precisă a terapiei de substituție prin evaluarea zilnică a activității plasmatice a factorului VIII / IX.
- monitorizare cu atenție, prin teste de laborator, a ratei de recovery și a anticorpilor inhibitori anti FVIII/FIX

Tabelul nr. 10 - Definierea evaluării eficienței hemostatice în cazul procedurilor chirurgicale

Tipul de răspuns	Definiția răspunsului
Excelent	Intra- și postoperator pierderile de sânge sunt similare (10%) cu cele ale pacientului fără hemofilie <ul style="list-style-type: none"> - fără doze suplimentare de FVIII sau FIX față de cele estimate - nevoia de transfuzii de sânge similară cu cea a pacientului fără hemofilie
Bun	Intra- și postoperator pierderea de sânge este ușor crescută față de pacientul fără hemofilie (între 10-25%) dar diferența este evaluată de chirurg/ anestezist ca fiind ne semnificativă clinic <ul style="list-style-type: none"> • fără doze suplimentare de FVIII sau FIX față de cele estimate • nevoia de transfuzii de sânge similară cu cea a pacientului fără hemofilie
Satisfăcător	Intra- și postoperator pierderile de sânge sunt crescute cu 25-50% față de pacientul fără hemofilie și este nevoie de tratament adițional: <ul style="list-style-type: none"> • doze suplimentare de FVIII sau FIX față de cele estimate • necesar de transfuzii de sânge de 2 ori mai mare față de pacientul fără hemofilie
Prost/ Fără răspuns	Intra- și postoperator pierderea de sânge este substanțial semnificativ crescută (>50%) față de pacientul fără hemofilie și care nu este explicată de existența unei afecțiuni medicale/chirurgicale alta decât hemofilia <ul style="list-style-type: none"> • hipotensiune sau transfer neașteptat la ATI datorită sângerărilor <p>sau</p> <ul style="list-style-type: none"> • creștere substanțială a necesarului de transfuzii de > 2 ori față de necesarul anticipat

5. Criterii de schimbare a tratamentului

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții sau la proteinele de șoarece sau hamster cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament

- Dezvoltarea inhibitorilor anti FVIII sau anti FIX

E. PROTOCOL DE TRATAMENT AL HEMOFILIEI CONGENITALE CU INHIBITORI

1. Definiția afecțiunii

- Apariția alloanticorpilor inhibitori anti-FVIII sau anti-FIX la valori $\geq 0,6$ UB/ml este cea mai severă complicație asociată tratamentului hemofiliei. Ea trebuie suspectată ori de câte ori pacientul nu mai răspunde la tratamentul cu factori de coagulare

- Incidența dezvoltării inhibitorilor este de 20 - 30% la pacienții cu hemofilia A formă severă, 5-10% la cei cu forme moderate, ușoare și de $< 5\%$ la pacienții cu hemofilia B

- Inhibitorii se diferențiază în funcție de nivelul de răspuns

- o Titru înalt (high responder) ≥ 5 BU; de obicei cu răspuns anamnestic*) la FVIII

*) În absența expunerii la F VIII / IX, titrul inhibitorilor poate scădea până la o valoare chiar nedetectabilă. La reexpunerea de F VIII / IX, titrul crește în 4-7 zile = răspuns anamnestic

- o Titru scăzut (low responder) < 5 BU; fără răspuns anamnestic la FVIII

(Există inhibitori tranzitori cu titru < 5 UB care pot dispărea spontan)

2. Protocol de diagnostic în hemofilia congenitală cu inhibitori

- Testul de recovery și determinarea inhibitorilor prin tehnica Bethesda

- ritmul lor de testare trebuie să fie la inițierea profilaxiei:

- o dată la 5 administrări -până la 20 de expuneri (exposure day -ED)

- o dată la 10 administrări -în intervalul 20 - 50 de EDs

- cel puțin de 2 ori - în intervalul 50 - 150 EDs

- apoi, cel puțin anual

3. Protocol de tratament în hemofilia congenitală cu inhibitori

Scopul

3.1. Oprirea hemoragiilor provocate de inhibitori, prevenirea unor noi sângerări

3.2. Eliminarea inhibitorului/inhibitorilor, prevenirea formării acestuia/acestora

3.1. Oprirea sângerării (obiectiv imediat)

Alegerea atitudinii terapeutice depinde de:

- gradul de severitate al sângerării

- titrul inhibitorului

- responsivitatea anamnestică precedentă

Produse:

- Concentrat de complex protrombinic activat (APCC)

- Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)

Hemofilia de tip «A»

pacienții cu titru mic (< 5 UB):

- prima intenție: FVIII / FIX 75-100 U/kg greutate corporală/zi

- dacă sângerarea nu se oprește după tratamentul de prima intenție, se administrează agenți de tip «bypass»:

- rFVIIa: 90 mg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2-3 ore sau 270 mg/kgc priza unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariția colecției sanguine).

- concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50-100U/kgc/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăși 200 U/kgc și se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariția colecției sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2U/kg corp/minut.

Pacienții cu titru mare (≥ 5 UB sau < 5 UB dar cu răspuns anamnestic):

- rFVIIa: 90 mg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2-3 ore sau 270 mg/kgc priza unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariția colecției sanguine).

- concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50-100U/kgc/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăși 200 U/kgc și se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până

la dispariția colecției sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2U/kg corp/minut.

Hemofilia de tip «B»

- rFVIIa: 90 mg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2-3 ore sau 270 mg/kgc priza unica pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariția colecției sanguine)

- concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50-100U/kgc/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăși 200 U/kgc și se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariția colecției sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2U/kg corp/minut.

În cazul existenței nefrozei asociată concentratelor cu conținut de FIX utilizate anterior, precum și în cazul anafilaxiei, se va folosi rFVIIa.

ATENȚIE!!!

În cazul ineficienței unuia dintre preparate, se recomandă înlocuirea acestuia cu celălalt!

Deci este foarte important ca ambele medicamente să fie disponibile în spital!

Pacienții cu sângerări frecvente pot reacționa slab la ambele preparate! De aceea, în cazul unor hemoragii severe care pun viața în pericol, în cazul în care nu a putut fi obținută o hemostază eficientă în ciuda administrării ambelor preparate de tip bypass în doze maxime și cu frecvență maximă, poate fi salvatoare de viață utilizarea unei terapii combinate, care presupune administrarea concomitentă a APCC și a rFVIIa, prin alternarea lor din 6 în 6 ore (modul de administrare cel mai frecvent utilizat), nedepășind dozele maxime recomandate.

Eficiența medicației de tip bypass nu poate fi prevăzută cu siguranță, neputând fi monitorizată, în unele cazuri provocând tromboembolism (mai ales în cazul tratamentului combinat care poate fi efectuat numai în condiții intraspitalicești, sub supravegherea unui specialist în tratamentul tulburărilor de coagulare, pediatru sau hematolog). În același timp, este important ca pe lângă examenul fizic - efectuat cel puțin o dată pe zi - în spitalul unde este internat pacientul să existe și un laborator pentru investigațiile CID sau pentru testele de tromboză.

Monitorizarea tratamentului

- Severitatea sângerării și răspunsul clinic la tratament trebuie să orienteze dozele necesare

- Pacienții trebuie monitorizați cu atenție, în special pentru riscul de CID sau accidente trombotice

- Monitorizarea prin: teste de coagulare globală, CAT, TEG

- Monitorizarea clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice și a statusului articular

- Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator, pentru a vizualiza dinamica anticorpilor inhibitori.

Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

- Coagulare intravasculară diseminată

- Ischemie coronariană acută, tromboză acută și/sau embolie

 - o Protocolul ITI (inducerea imunotoleranței)

1. Se inițiază cât mai precoce după apariția inhibitorilor, indiferent de titrul anticorpilor!

Inducerea toleranței imune (obiectiv pe termen lung)

Indicații: la copiii cu hemofilie cu inhibitori indiferent de titrul inhibitorului, cu vârstă 1-18 ani și >18 ani la care s-a inițiat ITI înainte de împlinirea vârstei de 18 ani, din familie cooperantă cu medicul curant și cu accesibilitatea patului venos al pacientului asigurat

După administrarea de FIX, apar adesea reacții anafilactice severe și/sau se dezvoltă sindromul nefrotic. Din această cauză, tratamentul de inducere a toleranței imune (ITI) se efectuează cu prudență în cazul hemofiliei de tip B.

Produse:

- Se recomandă efectuarea ITI cu produsul care a determinat apariția anticorpilor inhibitori sau

- Produse cu FVIII care conțin și Factor von Willebrand

Doze:

1. pentru pacienții cu titru mic de inhibitori (< 5 BU): FVIII / FIX 50-100 U/kgc/zi

2. pentru pacienții cu titru mare (≥ 5 BU): FVIII / FIX 100-150 U/kgc/doza x 2 doze pe zi, zilnic.

Durata: cel puțin 6 luni, fără a putea fi precizată exact, deoarece depinde de farmacocinetica factorului FVIII / FIX administrat și de valoarea indicelui de recuperare. Produsul va fi administrat până la normalizarea timpului de înjumătățire, respectiv până la dispariția inhibitorului: în unele cazuri luni de zile, chiar până la 1-1,5 ani. Dezvoltarea toleranței imune poate fi susținută prin începerea - imediat după apariția alloanticorpilor a - tratamentului pentru inducerea toleranței imune. După obținerea toleranței imune, factorul FVIII / FIX poate fi administrat în scop profilactic de cel puțin trei ori pe săptămână pentru FVIII, respectiv de două ori pe săptămână pentru FIX, în vederea prevenirii reapariției inhibitorilor (conform protocolului de substituție profilactică continuă).

În cazul inducerii toleranței imune pentru pacienții cu hemofilia B cu inhibitori, există un risc crescut de apariție a unor reacții anafilactice sau a sindromului nefrotic în timpul ITI, în special datorită delețiilor mari din gene. De aceea, tratamentul acestor pacienți se va face în continuare doar cu rFVIIa, evitându-se expunerea la antigenul FIX regăsit în anumite produse.

Atenție! Tratamentul de inducere a toleranței imune (ITI) nu trebuie întrerupt nici măcar pentru o administrare

Monitorizarea cuprinde pe lângă urmărirea clinică și:

- dinamica inhibitorilor
- testul de recovery
- timpul de înjumătățire al factorului VIII / IX

Evaluarea rezultatului inducerii toleranței imune (în funcție de parametrii farmacocinetici mai sus menționați):

Succesul total al ITI dacă:

- titrul inhibitorului scade sub 0,6 BU,
- indicele de recuperare normal al FVIII depășește 66%,
- timpul de înjumătățire normal al FVIII depășește 6 ore după o perioadă de eliminare de 72 ore.

Succesul parțial al ITI dacă:

- titrul inhibitorului scade sub 5 BU,
- indicele de recuperare a FVIII nu depășește 66%,
- timpul de înjumătățire al FVIII nu depășește 6 ore,
- există răspuns clinic la administrarea FVIII,
- titrul inhibitorului nu crește peste 5 BU după un tratament la nevoie (on demand) de 6 luni sau un tratament profilactic de 12 luni.

Rezultatele farmacocinetice sunt nefavorabile în situația în care criteriile succesului (total sau parțial) nu sunt îndeplinite în termen de 33 luni.

În cazul în care inducerea toleranței imune este de succes, doza de FVIII se va reduce treptat (timp de cel puțin 6 luni) până la atingerea dozei profilactice.

Răspuns parțial sau non-răspuns al ITI dacă:

- Perioada necesară succesului tratamentului de inducere a toleranței imune (ITI) variază mult, de la câteva luni până la cel puțin doi ani.

- În cazul în care anterior a fost utilizat un protocol cu doze mici, se poate încerca creșterea dozei.

- Preparatul recombinant poate fi înlocuit cu un produs care conține și factorul von Willebrand (FVIII/FVW).

- Se poate încerca administrarea de imunomodulatoare.

- Profilaxia accidentelor hemoragice în hemofilia congenitală cu inhibitori

Numeroase studii europene cu privire la statusul articular au confirmat faptul că, față de pacienții care suferă de hemofilia fără inhibitori, cei cu inhibitori prezintă mai frecvent episoade de sângerare ale sistemului osteo-articular și muscular, necesitând mai des tratament intraspitalicesc, cu apariția precoce a complicațiilor care conduc la reducerea mobilității articulare și ankiloza acestora.

1. Obiective: prevenția accidentelor hemoragice, ameliorarea bolii cronice articulare, îmbunătățirea calității vieții pacienților cu hemofilia și anticorpi inhibitori

2. Criterii de includere:

Profilaxia secundară pe termen scurt / intermitența se adresează pacienților în anumite situații (vezi capitolul B. Tratamentul sau substituția profilactică intermitența / de scurta durată). Se pot administra ambele tipuri de agenți de bypass, atât rFVIIa (factor VII activat recombinant), cât și APCC (concentrat de complex protrombolic activat).

APCC: 50-100 U/kgc/doza de 3 ori pe săptămână

rFVIIa: 90-180 mg/kgc de 3 ori pe săptămână

Durata de administrare este cea prevăzută la cap II lit B.

Profilaxia secundară pe termen lung se efectuează cu APCC și se recomandă în următoarele cazuri:

- prezența unor inhibitori persistenți, asociați cu un tratament nereușit de inducere a toleranței imune (ITI), sau

- pacienții care urmează protocolul ITI până se obține toleranța satisfăcătoare (titru inhibitori < 0,6 UB, recovery F VIII / IX > 66%, T 1/2 F VIII / FIX ≥ 6 ore) sau

- la pacienții pediatrici la care, din motive obiective, nu se poate efectua tratamentul de inducere a toleranței imune (ITI).

Doze APCC:

- Inițial: 50 U/kgc/doza de 3 ori pe săptămână, timp de 8-12 săptămâni

- Dacă răspunsul terapeutic este satisfăcător/favorabil după 8 - 12 săptămâni (definit ca o reducere de cel puțin 50% a frecvenței hemoragiilor cu îmbunătățirea semnificativă a calității vieții), tratamentul profilactic va fi continuat cu aceeași doză timp de încă 8 - 12 săptămâni, după care va fi reevaluată eficacitatea tratamentului.

- Dacă răspunsul terapeutic este parțial (definit ca reducerea numărului episoadelor de sângerare cu cel puțin 50%, fără îmbunătățirea semnificativă a calității vieții), se va crește doza de APCC la 85 U/kgc/doza de 3 ori pe săptămână sau la fiecare a doua zi (dacă este necesar) timp de 8 - 12 săptămâni. Dacă după aceasta perioada:

a. răspunsul terapeutic este satisfăcător/favorabil, schema terapeutică va fi continuată neschimbat cu această doză timp de încă 8 - 12 săptămâni, după care pacientul va fi reevaluat.

b. răspunsul terapeutic este parțial și sângerările apar frecvent în zilele în care pacientului nu i s-a administrat APCC, se crește frecvența administrării APCC cu păstrarea aceleiași doze de 85 U/kgc/zi timp de încă 8 - 12 săptămâni. Dacă după aceasta perioada răspunsul terapeutic este:

1. satisfăcător/favorabil: tratamentul va fi continuat neschimbat în această formă

2. parțial: doza profilactică de APCC poate fi crescută la maximum 100 U/kgc/zi.

Dacă nici cu această doză nu se obține un răspuns terapeutic adecvat, tratamentul profilactic cu APCC se va întrerupe și se va căuta o altă posibilitate terapeutică.

În timpul tratamentului profilactic de lungă durată cu APCC, se recomandă efectuarea la un interval de 8 - 12 săptămâni a dozării titrului inhibitorilor.

- Profilaxia în timpul toleranței imune

Criterii de includere: Pacienți în protocol ITI cu sângerări frecvente sau cu risc vital

Doza APCC: 50-200 U/kgc/zi de 2 ori pe săptămână

Se va evalua:

- Indicele de recuperare al FVIII care trebuie monitorizat atunci când inhibitorul scade la 10 BU.

- În cazul unui indice de recuperare corespunzător al FVIII (titru inhibitori < 0,6 UB, recovery F VIII / IX > 66%, T 1/2 F VIII / FIX ≥ 6 ore) terapia bypass poate fi întreruptă.

3. Monitorizarea tratamentului

• Monitorizarea clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice și a statusului articular

• Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și teste adecvate de laborator (teste de coagulare globale, TEG, CAT)

• Monitorizarea dinamicii anticorpilor inhibitori.

4. Criterii de excludere din tratament

• Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

• Coagulare intravasculară diseminată

• Ischemie coronariană acută, tromboză acută și/sau embolie

• Neresponsivitate (hemostaza absentă sau incompletă) la unul din cei doi agenți de by-pass pentru pacienții cu inhibitori

• Tratamentul de substituție în cazul intervențiilor chirurgicale și ortopedice în hemofilia congenitală cu inhibitori

1. Obiective: asigurarea hemostazei în cursul intervențiilor chirurgicale și ortopedice

2. Criterii de includere: pacienții cu hemofilie și anticorpi inhibitori anti-FVIII sau anti-FIX care necesită intervenții chirurgicale sau ortopedice

3. Tratament

Produse:

• Concentrat de complex protrombolic activat (APCC)

• Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)

Doze:

• Concentrat de complex protrombolic activat (APCC)

Doza de încărcare pre-operator este de 100 UI/kg corp. Având grijă să nu se

depășească doza maximă zilnică de 200 UI/kg corp/24 de ore, se pot administra 50 U/kg corp, 75 U/kg corp sau 100 U/kg corp, la intervale de 6 ore, 8 ore sau respectiv 12 ore timp de minim 2-3 zile post-operator. Ulterior se poate continua cu o doza totala de 100-150 UI/kg corp/24 de ore. Durata tratamentului post-operator pentru intervențiile chirurgicale majore este de minim 14 zile.

Mod de administrare: perfuzați încet, intravenos. Nu trebuie să se depășească o rată de injecție/perfuzie de 2U/kg corp și minut.

- Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)

Imediat înainte de intervenție trebuie administrată o doza inițială de 90 mg/kg. Doza trebuie repetată după 2 ore și apoi la intervale de 2 - 3 ore în primele 24 - 48 de ore, în funcție de tipul intervenției efectuate și de starea clinică a pacientului.

În intervențiile chirurgicale majore, administrarea trebuie continuată la intervale de 2 - 4 ore timp de 6 - 7 zile. Ulterior, intervalul dintre doze poate fi crescut la 6 - 8 ore timp de încă 2 săptămâni de tratament. Pacienții supuși unor intervenții chirurgicale majore pot fi tratați timp de minim 14 zile.

Mod de administrare: administrare intravenoasă în bolus, pe durata a 2 - 5 minute.

4. Monitorizarea tratamentului

● Severitatea sângerării și răspunsul clinic la tratament trebuie să orienteze dozele necesare

● Pacienții trebuie monitorizați cu atenție, în special pentru riscul de CID sau accidente trombotice

● Monitorizarea clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice și a statusului articular

● Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator (coagulare globala, TEG, CAT)

- Urmărirea dinamicii anticorpilor inhibitori.

5. Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

- Coagulare intravasculară diseminată

- Ischemie coronariană acută, tromboză acută și/sau embolie

HEMOFILIA DOBÂNDITĂ

Definiție

Hemofilia dobândită este o afecțiune care apare la un moment dat la pacienții fără antecedente personale (și familiale) pentru hemoragii. În aceasta situație, organismul uman dezvoltă autoanticorpi (anticorpi inhibitori) împotriva propriilor factori de coagulare endogeni (cel mai adesea factorul VIII), având ca rezultat reducerea semnificativa a activității factorului respectiv și consecutiv alterarea coagulării.

Incidența

- 0,2-1,5:1.000.000 de locuitori

- 80 - 90% dintre aceste cazuri prezintă hemoragii grave

- 8-22% din cazuri au evoluție fatală

● 50% din cazuri asociază coexistența altor afecțiuni sistemice (autoimune, oncologice, infecții, secundar medicamentos, post-partum

- 50% din cazuri sunt idiopatice

Tabloul clinic

Manifestările clinice sunt foarte variate, severitate simptomatologiei neputând fi corelată cu rezultatele testelor de laborator. Gravitatea episodului hemoragic nu depinde de titrul anticorpilor inhibitori, nefiind direct proporțională cu acesta! În prezenta unei anamneze hemofilice negative, apar sângerări masive necontrolate, după intervențiile chirurgicale sau în mod spontan, la nivelul țesutului conjunctiv moale, al pielii și al mucoaselor. Spre deosebire de hemofilia congenitală forma severă, hemartrozele sunt rare. Evoluția este gravă, cu o rata a mortalității între 8-22%.

Conform convențiilor internaționale:

● un titru mare de anticorpi (high-responder) se definește printr-o valoare peste 5 BU

● un titru mic de anticorpi (low-responderi) se definește printr-o valoare sub 5 BU.

TRATAMENT

Obiective:

- Oprirea sângerării:

o Pacienții cu titru mare (≥ 5 UB) și a unor hemoragii moderate sau masive, se recomandă tratamentele asociate (by passing):

● rFVIIa: 90 mg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2-3 ore sau 270 mg/kgc priza unica pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar.

- concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50-100U/kgc/doza la 12 ore

până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăși 200 U/kgc și se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar. Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2U/kg corp/minut.

o Pacienții cu titru mic (< 5 UB), cu hemoragii ușoare sau dacă preparatul de tip by-pass nu este disponibil:

- concentrate de FVIII / FIX, alegând una dintre următoarele 2 variante:

o Se administrează doza de 100-200 U/kgc. Dacă răspunsul terapeutic este favorabil (definit clinic prin stoparea sângerării, iar paraclinic prin reducerea / corectarea valorii APTT inițial prelungit), tratamentul se va continua zilnic, cel puțin 2-3 zile.

o Administrarea unei doze «de neutralizare a inhibitorului» calculată după formula: 20 U/kgc/1 UB + 40 U/kgc, care are ca scop obținerea unei activități a FVIII/FIX de 20-50 U/ml; apoi se continua la intervale de 6-8 ore în bolusuri cu doza de 20-50 U/kgc sau 3-4 U/kgc în perfuzie continuă, în funcție de evoluția valorii factorilor FVIII / IX.

Dacă în primele 24 ore tratamentul cu concentrate de FVIII / IX nu este eficient, se va trece la preparatul by pass:

● rFVIIa: 90 mg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2-3 ore sau 270 mg/kgc priza unica pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar.

● concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50-100U/kgc/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăși 200 U/kgc și se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar. Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2U/kg corp/minut.

Pentru situațiile grave, cu iminenta de deces, la care tratamentul mai sus menționat eșuează, se recomandă eliminarea anticorpilor inhibitori prin proceduri de plasmafereza și imunoabsorbție, urmate de administrarea de concentrate de factor de coagulare.

● Eradicarea și prevenirea sintezei autoanticorpilor inhibitori

Tratamentul constă în administrarea unor medicamente imunosupresoare (de exemplu: corticosteroizii, azatioprina, ciclofosfamida), la care se asociază tratamentul specific, acolo unde este cazul, al altor afecțiuni sistemice asociate.

Cele 2 tipuri de tratament, atât cel pentru oprirea sângerării, cât și cel pentru eradicarea și prevenirea sintezei autoanticorpilor inhibitori, trebuie să inițiate concomitent.

BOALA VON WILLEBRAND

Definiție

Boala von Willebrand (BVW) este cea mai frecventă coagulopatie congenitală, care poate fi transmisă autosomal dominant sau recesiv, și care este definită prin sinteza cantitativ redusă (tipul 1 și 3 al bolii) sau calitativ anormală (tipul 2 de boala) a factorului von Willebrand. Datorită faptului că gena care comanda producerea acestui factor în organism se situează pe brațul scurt al cromozomului 12, boala este manifestată atât la bărbați, cât și la femei, cu o frecvență mai mare a simptomatologiei la sexul feminin. Factorul von Willebrand este una dintre cele mai mari glicoproteine din organism, fiind sintetizat în celulele endoteliale și în megakariocite. Are un rol foarte important atât în hemostaza primară prin favorizarea aderenței trombocitelor la peretele vascular lezat, cât și în hemostaza secundară, prin transportul și stabilizarea factorului VIII în torrentul circulator sanguin. De aceea, în boala von Willebrand, deși Factorul VIII este produs în cantitate normală, deficitul/absența factorului von Willebrand determină distrugerea rapidă a factorului VIII în circulația sanguină.

Transmiterea bolii poate fi:

● Autozomal dominantă (tipul 1; subtipurile 2A, 2B și 2M)

● Autozomal recesivă (tipul 3, subtipul 2N și o variantă rară a subtipului 2A (IIC))

Clasificarea BVW

Clasificarea BVW (Sadler et al. 2006), conform Grupului de lucru pentru boala von Willebrand din cadrul Societății Internaționale de Tromboză și Hemofilie (ISTH), distinge trei tipuri principale ale BVW: tipurile 1 și 3 includ defectele cantitative ale BVW, iar tipul 2 defectele calitative ale acestuia.

1 (60-80% din cazuri, autozomal dominant)	Lipsa parțială a FvW, defect cantitativ
2 (15-30% din cazuri)	Defecte calitative ale FvW
2A	Adeziune trombocitară redusă dependentă de VWF, asociată cu absența selectivă a HMWM (multimerii mari ai factorului von Willebrand)
2B	Afinitate crescută a FvW pentru receptorul GPIb al trombocitelor
2M	Adeziune trombocitară redusă dependentă de VWF care nu este asociată cu absența selectivă a HMWM (multimerii mari ai factorului von Willebrand)
2N	Capacitate semnificativ redusă de legare a FVIII
3 (1-5% din cazuri, autozomal recesiv)	Lipsa totală a FvW
Tipul plachetar al BVW	Trombocitopatie «de tip plachetar», receptorul GPIb al trombocitelor leagă puternic HMWM-urile (multimerii mari ai factorului von Willebrand).

Tabloul clinic al BVW

Gravitatea episoadelor hemoragice variază de la forme ușoare până la forme severe cu risc vital, mai ales la pacienții cu tipul 3 de boala. Localizările cele mai frecvente sunt la nivelul mucoaselor (epistaxis, hemoragii gastro-intestinale, gingivale după extracții dentare). Meno-metroragiile sunt des întâlnite la femei, care pot necesita asocierea pe termen lung a tratamentului substitutiv hemostatic, cu suplimente de fier și contraceptive orale. Mai rar, pacienții pot prezenta hematurie sau hemartroze.

Diagnosticul BVW

Pentru diagnosticul bolii von Willebrand se efectuează o serie de teste succesive prin care se confirmă diagnosticul (PT, APTT, antigenul factorului von Willebrand, factor VIII).

TRATAMENTUL SUBSTITUTIV ÎN BOALA VON WILLEBRAND

1. Obiective:

- oprirea sângerării
- profilaxia sângerărilor în cazurile severe de hemoragie (tipul 3 de boală)
- profilaxia sângerărilor în cazul intervențiilor chirurgicale și al recuperării fiziokinetoterapie sau după episoadele hemoragice cu risc vital, indiferent de localizare.

2. Criterii de includere:

Pentru tratamentul «on demand»:

- episoade ușoare de hemoragie care nu au răspuns la tratamentul cu DDAVP, indiferent de tipul bolii von Willebrand și de vârstă
- episoade moderate sau severe de hemoragie, indiferent de tipul bolii von Willebrand și de vârstă

Pentru tratamentul profilactic:

- tratament profilactic de lungă durată cu un concentrat cu conținut de FVIII/FvW: 20-30 UI/kgc de două-trei ori pe săptămână, la pacienții cu formă severă de boală, cu vârsta sub 18 ani și cei peste 18 ani care au beneficiat anterior de profilaxie
- tratament profilactic de scurtă durată cu un concentrat cu conținut de FVIII/FvW înainte, intra- și post-intervenții sângerânde (ortopedice, chirurgicale, stomatologice)

- tratament profilactic de scurtă durată cu un concentrat cu conținut de FVIII/FvW în perioada fiziokinetoterapiei recuperatorii

3. Produse utilizate:

- Concentrate derivate plasmatic sau recombinante care conțin FVIII și FvW cu raport FvW / FVIII $\geq 0,91 \pm 0,2$

4. Doze utilizate

Tratamentul bolii von Willebrand cu concentrate FVIII / FVW în cantitate crescută

Tratament	Doza (UI / kgc)	Frecvența administrărilor	Obiectiv
Sângerări spontane	20-30	doza unică pe zi	FVIII:C > 30% până la vindecare
Extracții dentare	20-30	doza unică pe zi	FVIII:C > 30% cel puțin 1-3 zile
Intervenții chirurgicale ușoare	30-50	doza unică pe zi	FVIII:C > 30% până la vindecarea completă a plăgii
Intervenții chirurgicale majore	40-60	doza unică pe zi	FVIII:C > 50% până la vindecarea completă a plăgii

Abordarea terapeutică în cazul femeilor cu boala von Willebrand în timpul sarcinii, nașterii și perioadei post-partum:

Nivelul F VIII / F VW variază diferit în timpul sarcinii și în perioada post-partum, depinzând inclusive de tipul bolii von Willebrand, după cum urmează:

- Având în vedere faptul că în timpul sarcinii are loc o creștere a nivelului de F VIII / F VW, sângerările în această perioadă sunt extreme de rare pentru tipul 1 și 2 al bolii. Totuși, valorile trebuie monitorizate periodic, mai ales în ultimele 10 zile înainte de naștere. Dacă nivelul de FVIII > 50% riscul de sângerare post-partum este minim, iar dacă este < 20% există o probabilitate mare de sângerare.

- Pentru pacientele cu forma severă de boala von Willebrand (tipul 3) nu există modificări semnificative ale nivelului de F VIII / F VW în timpul sarcinii.

- Pentru subtipul 2B al bolii, trombocitopenia se poate agrava în timpul sarcinii.

- În primele 3-10 zile ale perioadei postpartum nivelul de FVW scade foarte rapid, cu risc major de sângerare, de aceea lăuzele cu boala von Willebrand necesita monitorizare intraspitalicească timp de 7-10 zile post-partum. Ca urmare, este foarte importanta menținerea unor nivele plasmatiche de FVIII / FvW de > 50 % atât antepartum, cât și post-partum cel puțin 7-10 zile.

5. Monitorizarea tratamentului

- monitorizarea lunară, clinic și paraclinic, a evenimentelor hemoragice și a statusului articular la pacienții cu forme severe

- monitorizarea periodică, clinic și paraclinic, a evenimentelor hemoragice și a statusului articular la ceilalți pacienți, în funcție de fenotipul bolii

- monitorizarea dezvoltării anticorpilor inhibitori.

6. Criterii de schimbare a tratamentului

- reacții de hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

- apariția inhibitorilor anti-F VIII / FVW

OBSERVAȚII FINALE

1. Cine prescrie medicația?

Medicii prescriptori sunt: medicii cu specialitatea, hematologie pediatrie sau medicina internă, cu atestare din partea unui serviciu de hematologie, pentru cazurile în care nu există medic pediatru sau hematolog.

2. Unde se face prescripția?

Prescrierea medicamentelor de substituție specifice acestor afecțiuni se face în unitățile sanitare nominalizate pentru derularea PN de hemofilie, cu îndeplinirea criteriilor minimale și anume, în condiții de:

- spitalizare continuă

- spitalizare de zi sau ambulator de specialitate.

3. Pe ce durată de timp se poate face prescripția?

În cazul pacienților care nu beneficiază de profilaxie continuă/intermitentă, care pot prezenta eventuale episoade hemoragice ușoare sau moderate, se poate elibera medicația substitutivă corespunzătoare pentru 2-3 zile la domiciliu, cu obligativitatea revenirii la medicul curant pentru reevaluare, cu posibilitatea prelungirii tratamentului la nevoie.

Tratamentul profilactic (de lungă sau scurtă durată) se poate elibera la domiciliu

pentru o perioada de maxim 3 luni, numai în cazurile în care exista o colaborare între medicul de familie al pacientului și medicul specialist curant (pediatru / hematolog / medic de medicină internă atestat). În această situație, medicul curant are obligativitatea monitorizării clinice la domiciliu a pacientului lunar sau ori de câte ori este nevoie și comunicarea către medicul specialist a situației pacientului lunar sau ori de câte ori este nevoie. Condiția este dovedirea tratamentului (prin returnarea flacoanelor folosite, respectiv prin aplicarea în Caietul de Monitorizare al Bolnavului hemofilic al etichetei de identificare a preparatului utilizat, sau altele).

4. Unde se face administrarea tratamentului

Tratamentul poate fi administrat în orice unitate sanitară sau la domiciliu de către tutorele legal sau personalul medical instruiți în cazul copiilor mici, sau chiar de către pacient în cazul copiilor mari, adolescenților / adulților instruiți."

23. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 40, cod (C001I) DCI GINGKO BILOBA, se abrogă.

24. La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 44, cod (C005I) DCI SARTANI ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ, pct. VI. Prescriptori, se modifică după cum urmează:

"VI. Prescriptori: Inițierea tratamentului se efectuează de către medicii în specialitatea cardiologie, medicina internă, tratamentul putând fi continuat și de medicii de familie în baza scrisorii medicale."

25. La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 50, cod (G002N) DCI ESTRADIOLUM + DIENOGEST, pct. Prescriptori, se modifică după cum urmează:

"Prescriptori: Medici endocrinologi și ginecologi, cu respectarea protocolului, inițiază tratamentul, ce poate fi continuat și de medicul de familie în baza scrisorii medicale."

26. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 53 cod (G005N): DCI LEVONORGESTRELUM, se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"DCI: LEVONORGESTRELUM

I. Definiția afecțiunii

Indicații: menoragie idiopatică

II. Stadializarea afecțiunii

Sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24h este recomandat în cazul în care cavitatea uterină nu este deformată, astfel încât inserția sistemului intrauterin să se facă în condiții optime iar posibilitatea expulziei sistemului să fie diminuată la minimum.

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

Femei cu menoragie idiopatică: femei care prezintă sângerări menstruale funcționale care depășesc 80 de ml cantitativ și 7 zile ca durată.

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

Sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24h necesită o singură administrare la 5 ani. Acesta eliberează în mod constant din rezervorul de pe brațul vertical al sistemului intrauterin 20 micrograme de levonorgestrelum, care asigură timp de cinci ani efectul terapeutic antimenoragie.

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

Menoragia se poate monitoriza prin numărul de tamponane utilizate (un tampon normal reține 5 ml sânge) și prin nivelurile hemoglobinei serice la intervale de 3 - 4 luni.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacții adverse:

Reacțiile adverse sunt mai dese în timpul primei luni de la inserare și se răresc cu timpul. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate sunt tulburările menstruale. Următoarele reacții adverse raportate în ordinea frecvenței au fost: cefalee (rar migrenă), dureri în etajul abdominal inferior, dureri de spate, afectări cutanate (de exemplu, acnee, rash și prurit), secreții vaginale, dureri ale sânilor, vaginite, depresii sau alte modificări ale dispoziției, greață și edeme. Ocazional s-au raportat alte reacții adverse: creștere în greutate, alopecie sau seboree, hirsutism, meteorism. Reacții adverse similare au fost raportate când sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24h a fost folosit pentru terapia de substituție hormonală în combinație cu preparate estrogenice.

Cele mai frecvente reacții adverse la sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24h constau în modificări ale sângerării menstruale cum sunt: mici sângerări, scurtarea sau prelungirea perioadei menstruale, sângerări neregulate, oligomenoree, amenoree, hemoragii abundente, dureri de spate și dismenoree.

Media zilelor cu sângerări mici scade gradat de la 9 la 4 zile în timpul primelor 6 luni de folosire. Procentajul femeilor care prezintă sângerare prelungită (> 8 zile) scade de la 20% la 3% în timpul primelor 3 luni de utilizare. În studiile clinice, în timpul primului an de utilizare, 17% dintre femei au prezentat amenoree cu durată de cel puțin 3 luni.

Când este folosit în combinație cu terapia de substituție hormonală cu preparate estrogenice, pacientele aflate în perioada de instalare a menopauzei prezintă sângerări mici sau neregulate în primele luni de tratament. Sângerările scad în intensitate devenind minime în timpul primului an și 30 - 60% din paciente nu prezintă deloc sângerări.

În cazul eșecului tratamentului contraceptiv, se poate instala o sarcină ectopică. Afecțiuni inflamatorii pelvine, care pot fi grave, pot să apară la pacientele care utilizează sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20mcg/24h, dar incidența acestora este mică. Dispozitivul sau părți din el pot perfora peretele uterin. Se pot dezvolta foliculi măriți (chisturi ovariene funcționale), care pot fi diagnosticați la aproximativ 12% din femeile care folosesc sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20mcg/24h.

- Co-morbidități/Contraindicații

Hipersensibilitate la levonorgestrelum sau la oricare dintre componentii produsului; sarcină sau suspiciune de sarcină; afecțiuni inflamatorii pelvine acute sau cronice; infecții ale tractului genital inferior; endometrită postpartum; avort septic în ultimele 3 luni; cervicită; displazie cervicală; cancer cervical sau uterin; hemoragie uterină de etiologie nedagnosticată; anomalii uterine congenitale sau dobândite incluzând fibroame care deformează cavitatea uterină; condiții asociate cu creșterea sensibilității la infecții; afecțiuni hepatice acute sau tumori hepatice.

- Non-responder

- Nu este cazul

- Non-compliant

- Vedeți reacții adverse

VII. Reluare tratament (condiții) - doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatita cronică virală)

Sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20mcg/24h se administrează o dată la cinci ani.

Se poate repeta inserția imediat după extragerea celui anterior.

VIII. Prescriptori

Medicul specialist de obstetrică - ginecologie, cu aprobarea comisiilor de la nivelul Caselor de Asigurări de Sănătate."

27. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 59, cod (H002N) DCI PREDNISONUM, se abrogă.

28. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 94, cod (L027N) DCI CYCLOPHOSPHAMIDUM, se abrogă.

29. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 95, cod (L028N) DCI CICLOSPORINUM, se abrogă.

30. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 96, cod (L029N) DCI AZATHIOPRINUM, se abrogă.

31. La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 97 cod (L031C): "ERLOTINIBUM", la punctul I "Definiția afecțiunii - Cancer pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici", se modifică după cum urmează:

a) la punctul II "Indicații", punctul 2 se înlocuiește și va avea următorul conținut:

"2. tratament de întreținere la pacienții cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare ale EGFR și boală stabilă, după tratamentul chimioterapeutic de primă linie"

b) la punctul IV "Criterii de includere", litera d) se modifică și va avea următorul conținut:

"d) prezența mutațiilor activatoare ale EGFR depleție la nivelul exonului 19 sau mutația exonului 21 L858R"

c) La punctul VI "Monitorizarea tratamentului", după litera a) se mai adaugă o nouă litera, litera b) care va avea următorul conținut:

"b) Testarea mutațiilor activatoare ale EGFR la fiecare 6 luni. Dacă se documentază mutația punctiformă T790M, tratamentul cu erlotinib va fi întrerupt"

d) La punctul VII "Criterii de excludere din tratament" după litera d) se mai adaugă o nouă literă, litera e) care va avea următorul conținut:

"e) prezența mutației punctiforme T790M a EGFR"

32. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 101, cod (L035C) DCI DASATINIBUM, se abrogă.

33. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 104 cod (L039M): DCI PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚIILOR BIOLOGICI ADALIMUMABUM****, ETANERCEPTUM****, ABATACEPTUM****, TOCILIZUMABUM**** se înlocuiește cu un nou protocol cu următorul conținut:

"PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚIILOR BIOLOGICI: ADALIMUMABUM****, ETANERCEPTUM****, ABATACEPTUM****, TOCILIZUMABUM****"

Artrita idiopatică juvenilă (AIJ; alte denumiri: artrita cronică juvenilă, artrita reumatoidă juvenilă) reprezintă un grup heterogen de afecțiuni caracterizate prin durere, tumefiere și limitarea mobilității articulațiilor, persistente în timp. În formele sale severe, AIJ determină întârzierea creșterii, deformări articulare, complicații oculare și dizabilitate permanentă. O proporție însemnată a copiilor dezvoltă distrugerii articulare care necesită endoprotezare precoce. Prevalența AIJ este de 0,1 la 1000 copii.

Obiectivele terapiei: controlul inflamației, reducerea distrugerilor articulare, prevenirea handicapului funcțional și ameliorarea calității vieții.

I. Criterii de includere a pacienților cu artrită idiopatică juvenilă în tratamentul cu blocați de TNF alfa (****Etanerceptum, ****Adalimumabum), ****Abataceptum, ****Tocilizumabum:

A. Îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii pentru AIJ formele sistemice și poliarticulare:

1. vârsta:

1.1. pacienți cu vârstă între 2 - 18 ani pentru etanerceptum, adalimumabum și tocilizumabum, pacienți cu vârstă între 6 - 18 ani pentru abataceptum;

2. forme active de boală, identificate pe baza următoarelor semne clinice:

2.1. cel puțin 5 articulații tumefiate și/sau;

2.2. cel puțin 3 articulații cu mobilitatea diminuată și durere la mișcare, sensibilitate la presiune sau ambele;

2.3. prezența manifestărilor de mai sus în ciuda tratamentului cu: metotrexat în doză de 0,6 mg/kg/săptămână sau 10 - 15 mg/MP/săptămână fără a depăși doza de 20 mg/săptămână (doza adultului) timp de 3 luni sau au prezentat reacții adverse inacceptabile la acesta sau sulfasalazină în doză de 50 mg/kg/zi timp de 3 luni sau au prezentat reacții adverse inacceptabile la aceasta; sau

2.4. boala nu a putut fi controlată decât prin corticoterapie generală cu doze de felul celor care expun copilul la reacții adverse inacceptabile (peste 0,25 mg/kg/24 ore echivalent prednisonum);

3. absența contraindicațiilor recunoscute la terapiile biologice indicate.

4. reactanți de fază acută: VSH > 20mm/h și PCR ≥ 3 x valoarea normală (determinate cantitativ; nu se admit determinări calitative sau semicantitative)

B. Îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii pentru forma AIJ de artrită asociată cu entezită:

1. prezența artritei (artrită în 1 articulație) și a entezitei /artrită sau entezită și cel puțin 2 (două) din următoarele:

1.1. sensibilitate a articulațiilor sacroiliace și/sau dureri lombare de tip inflamator

1.2. HLA B 27 pozitiv

1.3. artrită la băiat mai mare de 6 ani

1.4. uveită anterioară acută

1.5. rude de gradul I cu Spondilită anchilozantă, ERA, Boala inflamatorie intestinală, Sindrom Reiter, Uveită anterioară acută

2. excludere diagnostic de Artrită psoriazică, AIJ sistemică

3. FR negativ

4. sacroiliită evidențiată IRM, după caz

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice

1. Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu AIJ de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la testul cutanat la tuberculină (TCT) >= 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog. Se recomandă repetarea periodică a screeningului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau testul cutanat la tuberculină), de obicei la 12 luni (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

2. Hepatitele virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante deseori letale, este imperios necesar ca

înaintea inițierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc totali; pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti- VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a artritei idiopatice juvenile poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu VHB și VHC la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

II. Schema terapeutică cu agenți biologici

Alegerea terapiei biologice se va face ținând seama de forma de boală, particularitățile pacientului și criteriile de excludere și contraindicațiile fiecărui produs în parte.

a) Tratamentul cu Adalimumabum în asociere cu metotrexatul este indicat în tratamentul artritei juvenile idiopatice, forma poliarticulară, la pacienți cu vârsta de 2 ani și peste, atunci când răspunsul la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (Dmards) a fost inadecvat. Doza de Adalimumabum recomandată pentru pacienții cu vârsta între 2 - 12 ani este de 24 mg/mp suprafață corporală astfel: pentru pacienții cu vârsta între 2 - 4 ani până la maximum 20 mg adalimumabum și pentru pacienții cu vârsta între 4 - 12 ani până la maximum 40 mg adalimumabum administrate injectabil subcutanat la două săptămâni. La pacienții cu vârsta de 13 ani și peste se administrează o doză de 40 mg la două săptămâni fără să se țină cont de suprafața corporală.

Adalimumabum este de asemenea indicat în tratamentul artritei asociate entezitei la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convențional sau care au intoleranță la acest tratament. Doza de adalimumabum recomandată este de 24 mg/mp suprafață corporală până la o doză de maximum 40 mg administrat o dată la două săptămâni prin injecție subcutanată.

Adalimumabum poate fi administrat în monoterapie în caz de intoleranță la metotrexat, atunci când tratamentul continuu cu metotrexat este inadecvat sau în formele de artrită asociată cu entezită cu prezența sacroiliitei evidențiată IRM.

b) Tratamentul cu Etanerceptum în asociere cu metotrexat se începe la:

- pacienții diagnosticați cu AIJ poliarticular cu factor reumatoid pozitiv sau negativ și oligoartrite extinse la copii și adolescenți cu vârste peste 2 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat

- tratamentul artritei asociate entezitei la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat

Utilizarea etanercept la copiii cu vârste mai mici de 2 ani nu a fost studiată.

Doze și mod de administrare:

Doza recomandată este de 0,4 mg/kg (până la un maximum de 25 mg per doză), administrată de două ori pe săptămână sub formă de injecție subcutanată, cu un interval de 3 - 4 zile între doze, sau 0,8 mg/kg (până la un maximum de 50 mg pe doză) administrată o dată pe săptămână. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 4 luni.

Etanerceptum se poate administra în regim de monoterapie în caz de intoleranță la metotrexat, atunci când tratamentul continuu cu metotrexat este ineficient sau în formele de artrită asociată cu entezită cu prezența sacroiliitei evidențiată IRM.

c) Tratamentul cu Abataceptum în asociere cu metotrexat este indicat la pacienții cu AIJ poliarticulară cu FR+ sau FR- care nu au răspuns la cel puțin un blocant TNF. Doza, la pacienții cu greutate corporală mai mică de 75 kg, este de 10 mg/kg, calculată pe baza greutății corporale a pacientului la fiecare administrare. La copiii și adolescenții cu greutate corporală de 75 kg sau mai mare, Abataceptum se va administra respectând schema terapeutică cu dozele recomandate pentru adulți, fără a se depăși o doză maximă de 1000 mg. Abataceptum se va administra sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute. După administrarea inițială, abataceptum trebuie administrat la 2 și la 4 săptămâni după prima perfuzie și la interval de 4 săptămâni după aceea.

Abataceptum se poate administra în regim de monoterapie în caz de intoleranță la metotrexat sau atunci când tratamentul continuu cu metotrexat este ineficient.

d) Tratamentul cu Tocilizumabum este indicat în asociere cu metotrexat la pacienții cu artrită idiopatică juvenilă forma sistemică care au avut un răspuns inadecvat la tratamentele anterioare cu AINS și corticosteroizi sistemici, precum și

în asociere cu metotrexat, la pacienții cu vârsta de peste 2 ani cu artrită idiopatică juvenilă poliarticulară (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ și oligoarticulară extinsă) care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu metotrexat.

Tocilizumabum poate fi administrat și în monoterapie atunci când tratamentul cu metotrexat a dus la efecte secundare majore.

Pentru pacienții cu artrită idiopatică juvenilă forma sistemică cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg, doza de tocilizumabum este de 8 mg/kgc administrat în pev o dată la 2 săptămâni, iar pentru pacienții cu greutate mai mică de 30 kg, doza este 12 mg/kgc administrat în pev o dată la 2 săptămâni. Doza se calculează la fiecare administrare și se ajustează în funcție de greutatea corporală.

Pentru pacienții cu artrită idiopatică juvenilă forma poliarticulară cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg, doza de tocilizumabum este de 8 mg/kgc administrat în pev o dată la 4 săptămâni, iar pentru pacienții cu greutate mai mică de 30 kg, doza este 10 mg/kgc administrat în pev o dată la 4 săptămâni. Doza se calculează la fiecare administrare și se ajustează în funcție de greutatea corporală.

III. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu agenți biologici

La pacienții nonresponderi la unul dintre agenții biologici sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea tratamentului, în baza unui referat medical justificativ, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune schimbarea tratamentului cu un alt agent biologic cu precizarea ca nu este permisă folosirea unui biosimilar după produsul original al acestuia care nu a fost eficient sau a produs o reacție adversă (inversul afirmației fiind și el corect).

Pe baza evoluției scorurilor din sistemul ACR: număr total de articulații afectate, scara vizuală analogă/pacient (SVAp), scara vizuală analogă/medic (SVAm), VSH și CRP cantitativ.

1. Definirea ameliorării:

- a) $\geq 30\%$ reducere a scorului în cel puțin 3 din cele 5 criterii și (eventual);
- b) $\geq 30\%$ creștere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii.

2. Definirea agravării (puseului):

- a) $\geq 30\%$ creștere a scorului în cel puțin 3 din cele 5 criterii și (eventual);
- b) $\geq 30\%$ reducere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii sau c) cel puțin 2 articulații rămase active.

IV. Criterii de excludere din tratamentul cu agenți biologici a pacienților:

1. fete gravide, care alăptează sau active din punct de vedere sexual și care nu utilizează mijloace contraceptive eficiente;
2. infecții severe precum: sepsis, abcese, infecții oportuniste, infecție a unei proteze articulare aflate în situ etc.;
3. tuberculoză activă;
4. afecțiuni maligne;
5. bolnavi cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA III - IV);
6. bolnavi cu LES sau sindroame lupus-like;
7. reacții de hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienți (anafilaxie, reacții anafilactoidale).

V. Precauții

Nu se vor administra concomitent două medicamente biologice.

Nu se vor administra vaccinuri vii atenuate în timpul tratamentului sau în primele 3 luni de la întreruperea sa.

Înainte de inițierea tratamentului biologic, se recomandă ca bolnavii să fie complet vaccinați, în acord cu schemele de vaccinare din programele naționale, plus vaccinările antipneumococice, antivaricelă, antihepatita A.

NOTĂ:

1. Medicul curant care are dreptul de a prescrie tratament completează fișa pacientului care conține date despre: diagnosticul cert de artrită idiopatică juvenilă după criteriile ACR, confirmat într-un centru universitar; istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare

- preparate, doze, evoluție sub tratament, data inițierii și data opririi tratamentului); recomandarea tratamentului cu agenți biologici (justificare); starea clinică (număr de articulații dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcționale) și nivelul reactanților de fază acută (VSH, CRP cantitativ).

2. La inițierea tratamentului cu agenți biologici este obligatorie menționarea rezultatului testării QuantiFERON TB Gold Test (teste imunologice de tip IGRA \geq interferon gamma release assay) sau a testării cutanate la tuberculină (TCT).

Înainte de inițierea tratamentului biologic, părintele sau tutorele legal al pacientul pediatric va face dovada, cu un document eliberat de medicul de familie, a vaccinării complete conform schemei de vaccinare obligatorii, precum și dovada vaccinărilor antipneumococică, antivaricelă și antihepatită A sau dovada că pacientul pediatric a prezentat aceste boli. În situația în care schema de vaccinare obligatorie

este incompletă și/sau nu se poate face dovada vaccinărilor antipneumococică, antivaricelă și antihepatită A, medicul curant are obligația de a aduce la cunoștința părintelui sau tutorelui legal al pacientului pediatric riscurile legate de schema incompletă de vaccinare și să își asume în scris aceste riscuri.

3. Medicul curant are obligația să discute cu părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații și necesitatea administrării corecte a tratamentului biologic, inclusiv asocierea tratamentului biologic cu Dmards.

4. Medicul curant care întocmește dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale incluse și va asigura permanent caracterul confidențial al informației despre pacient. Medicul curant va solicita părintelui sau tutorelui legal să semneze o declarație de consimțământ privind tratamentul aplicat, riscurile legate de schema incompletă de vaccinare, după caz, și prelucrarea datelor medicale ale pacientului pediatric în scopuri științifice și medicale.

Declarația de consimțământ privind tratamentul aplicat va fi reînnoită doar dacă se modifică schema terapeutică, agentul biologic sau medicul curant. În restul situațiilor declarația de consimțământ se trimite o singură dată.

VI. Prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu [Hotărârea Guvernului nr. 720/2008](#) pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, completează personal în dosarul pacientului care conține date despre: diagnosticul cert de artrită idiopatică juvenilă după criteriile ACR; istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluție sub tratament, data inițierii și data opririi tratamentului); recomandarea tratamentului cu agenți biologici (justificare); starea clinică (număr de articulații dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcționale) și nivelul reactanților de fază acută a inflamației (VSH, CRP cantitativ), avizul medicului pneumolog în cazul în care determinarea QuantiFERON TB sau a TCT este pozitivă. Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient este completată direct de pacient pe fișă, aceasta fiind semnată și datată de către părinte sau tutorele legal.

Dosarul completat și semnat de către medicul curant se depune la casa de asigurări de sănătate care decontează tratamentul pacientului.

Pentru inițierea terapiei biologice se impune certificarea de către un medic în specialitatea pediatrie, cu atestat de studii complementare în reumatologie pediatrică dintr-un centru universitar (București, Oradea, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Timișoara) a diagnosticului, a gradului de activitate al bolii și a necesității instituirii tratamentului biologic.

Începând cu data intrării în vigoare a prezentului protocol, cu excepția situațiilor de administrare a tratamentului biologic aprobat de Comisia de experți de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate în monoterapie (monoterapia biologică justificată cu documente medicale), pentru menținerea și monitorizarea eficienței terapiei biologice, medicul curant care emite prescripția cu tratamentul biologic aprobat va emite pacientului și o prescripție distinctă cu Dmards. Semestrial, Comisia de experți de la nivelul CNAS va analiza Dmards ca prescriere în PIAS. Comisia de experți de la nivelul CNAS nu va aproba continuarea terapiei biologice în situația în care constată în PIAS lipsa nejustificată a prescrierii Dmards de către medicul curant în asociere cu terapia biologică. În situația în care, pacientul și-a achiziționat din surse proprii tratamentul cu Dmards asociat terapiei biologice, la reevaluarea periodică în vederea aprobării terapiei biologice, pacientul va prezenta medicului sau curant o dovadă auditabilă, dovadă ce va justifica lipsa prescrierii Dmards în PIAS."

34. La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 116 cod (LB01B): "HEPATITĂ CRONICĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHB", se introduce un nou punct, punctul 11 care va avea următorul conținut:

"11. Ciroza hepatică VHB/VHB+VHD decompensată portal și/sau parenchimatous și hepatocarcinom grefat pe ciroza hepatică VHB/VHB+VHD decompensată portal și parenchimatous aflați pe lista de așteptare pentru transplant hepatic

Terapia antivirală se indică indiferent de nivelul viremiei VHB pre-transplant hepatic cu scopul de a obține negativarea ADN VHB și de a preveni reinfecția grefei

Tratamentul antiviral standard indicat este:

Entecavir 1 mg/zi sau Tenofovir 300 mg/zi, timp indefinit până la transplant hepatic

Dozele analogilor nucleos(t)idici necesită a fi modificate la un clearance al creatininei < 50 ml/min

Parametrii clinici și de laborator necesită a fi monitorizați strict (lunar) la pacienții cu scor MELD > 20, reevaluarea ADN VHB la 3 luni

11.1. Prevenția reinfecției VHB post-transplant hepatic

Posttransplant, prevenția reinfecției se realizează de asemenea cu analogilor nucleos(t)idici potenți cu rare reduse de rezistență, pe toată perioada vieții post-transplant, în asociere cu Ig anti VHB (HBIG)

Tratamentul indicat:

Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir 300 mg/zi (de preferat tenofovir dacă pacientul este tratat anterior cu lamivudină), indefinit post-transplant

Funcția renală necesită a fi strict monitorizată post-transplant în contextul asocierii cu inhibitorii de calcineurină

Nu este necesară evaluarea stadiului fibrozei/inflamației hepatice

De asemenea, în cazul pacienților tratați cu Lamivudină post-transplant, se va administra entecavir sau tenofovir post-transplant hepatic

În cazul reinfecției VHB post-transplant (pozitivarea Ag HBs după o prealabilă negativare post-transplant hepatic) se va administra entecavir sau tenofovir indiferent de nivelul viremiei VHB, indefinit.

În cazul în care pacientul primește o greafă Ag HBs pozitiv, se va administra de asemenea post-transplant entecavir sau tenofovir indiferent de nivelul viremiei VHB, indefinit.

În cazul în care pacientul primește o greafă de la donator cu Ac anti Hbc pozitivi, Ag HBs negativ, se va administra lamivudina dacă primitorul este Ac antiHbc negativ/Ac antiHBs pozitiv sau Ac antiHbc negativ/Ac anti HBs negativ.

11.2. Pacienți Ag HBs pozitivi cu transplant de alte organe solide (rinichi/inimă /pancreas)

11.2.1. Primitor Ag HBs pozitiv ± ADN VHB pozitiv, donator Ag HBs pozitiv ± ADN VHB pozitiv

Tratament pre-transplant - în funcție de viremie/clinică

Tratament post-transplant - obligatoriu indefinit cu Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir 300 mg/zi (de preferat tenofovir dacă pacientul este tratat anterior cu lamivudină)

11.2.2. Primitor Ag HBs negativ/Ac antiHbc pozitiv/ADN VHB negativ, donator Ag HBs pozitiv ± ADN VHB pozitiv

Tratament pre-transplant - nu este necesar

Tratament post-transplant - obligatoriu indefinit cu Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir 300 mg/zi."

35. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 118, cod (M001M) DCI ACIDUM ZOLENDRONICUM, se abrogă.

36. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 120, cod (M003M) DCI TERIPARATIDUM; ACIDUM ALENDRONICUM; ACIDUM IBANDRONICUM; ACIDUM RISEDRONICUM; ACIDUM ZOLENDRONICUM; COMBINAȚII (ACIDUM ALENDRONICUM + COLECALCIFEROLUM) se modifică după cum urmează:

"NR. ANEXĂ	COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE
1.	120	M003M	DCI ACIDUM ALENDRONICUM; ACIDUM RISEDRONICUM; ACIDUM ZOLENDRONICUM; COMBINAȚII (ACIDUM ALENDRONICUM + COLECALCIFEROLUM)"

37. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 102 cod (M003M): DCI TERIPARATIDUM; ACIDUM ALENDRONICUM; ACIDUM IBANDRONICUM; ACIDUM RISEDRONICUM; ACIDUM ZOLENDRONICUM; COMBINAȚII (ACIDUM ALENDRONICUM + COLECALCIFEROLUM) se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"DCI: ACIDUM ALENDRONICUM; ACIDUM RISEDRONICUM; ACIDUM ZOLENDRONICUM; COMBINAȚII (ACIDUM ALENDRONICUM + COLECALCIFEROLUM)*)

Osteoporoza este o afecțiune endocrină scheletică, sistemică, silențioasă și endemică având următoarele caracteristici:

- masa osoasă deficitară;
- deteriorarea microarhitecturii țesutului osos;
- creșterea gradului de fragilitate, elemente ce induc degradarea calității osoase și crește riscul de fractură.

Incidența este de 2 - 4 ori mai mare la femei decât la bărbați, estimându-se că una din două femei care vor atinge vârsta de 50 de ani va suferi o fractură

osteoporotică pe perioada de viață rămasă. În ultimii ani s-a realizat că osteoporoza la bărbați nu este atât de rară precum se credea. Astfel, o treime din fracturile de șold apar la bărbați, iar la vârsta de 60 de ani riscul de fracturi la bărbați se apropie de cel al femeilor. Datorită impactului medical și socio-economic al osteoporozei, această boală reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, care se va agrava în viitor, ca urmare a creșterii rapide a populației vârstnice, făcând din tratamentul preventiv și curativ o preocupare majoră.

Importanța clinică a osteoporozei este dată de apariția fracturilor de antebraț, de corp vertebral și de șold. Cea mai gravă este fractura de șold, ca urmare a morbidității sale crescute, a mortalității care i se asociază și a costului ridicat al serviciilor de sănătate. Fracturile vertebrelor, antebrațului și ale părții superioare a humerusului stau de asemenea la baza unei morbidități considerabile și, fiind întâlnite mai des decât fracturile de șold, au consecințe dificile și de durată asupra calității vieții. Celelalte fracturi sunt la fel de frecvente în cazul osteoporozei, dar sunt mai puțin importante.

Prin urmare, obiectivul real al tratamentului osteoporozei constă în creșterea calității osului pentru a reduce incidența fracturilor osteoporotice, ameliorând calitatea vieții și reducând costurile (directe și indirecte) necesare îngrijirii fracturilor osteoporotice (în special a celor de șold). Diagnosticul bolii se bazează pe aprecierea cantitativă a densității minerale osoase (DMO), determinant major al rezistenței osoase, dar semnificația clinică este dată de apariția fracturilor.

Criteriile OMS pentru osteoporoză prin determinarea DMO prin absorbtionometrie duală cu raze X (DEXA):

- osteoporoză: scor T sub - 2,5 DS
- osteoporoză severă: scor T sub - 2,5 DS plus cel puțin o fractură osteoporotică de fragilitate.

Evaluarea trebuie făcută la următoarele categorii de pacienți:

- toate femeile peste 65 de ani;
- persoane cu fracturi de fragilitate în antecedente;
- femei în peri- și postmenopauză care acumulează factori de risc pentru apariția fracturilor;

- pacienți cu boli care induc osteoporoza secundară.

Managementul osteoporozei include:

- măsuri generale privind mobilitatea și căderile;
- nutriție adecvată, cu aport corect proteic; suplimentare cu calciu și vitamina

D;

- tratament farmacologic.

Mai multe clase terapeutice fac parte din arsenalul farmacologic: SERM (raloxifen), bifosfonații (alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronat), ranelatul de stronțiu, agenți derivați din parathormon (teriparatide, PTH 1-84), calcitonina, tibolonul.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN PROGRAMUL «TRATAMENTUL BOLNAVILOR CU OSTEOPOROZĂ»

1. Categoriile de pacienți eligibili:

- pacienți diagnosticați cu osteoporoză: scor T sub - 2,5 DS astfel:

CRITERII DE INCLUDERE ÎN PROGRAM

Medicament	DEXA Scor T sub	Fracturi de fragilitate*)
Acidum Alendronicum	- 2,7 DS	
Alendronat + vitamina D3	- 2,7 DS	
Acidum Zolendronicum	- 2,7 DS	
Acidum Risedronicum	- 2,7 DS	
Raloxifen	- 2,5 DS	
Alfacalcidol	- 2,5 DS	
Calcitriol	- 2,5 DS	
Estradiol	Histerectomie totală	
Estradiol + Dienogest	Insuficiență ovariană precocă + 3-5 ani postmenopauză	
Tibolon	- 2,5 DS	

2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului antiosteoporotic:

- examinare clinică completă;
- evaluarea factorilor de risc;
- determinarea DMO prin DEXA;
- hemoleucograma completă;
- analize biochimice - calcemie, fosfatemie, proteine totale, enzime hepatice, creatinină, ionogramă sanguină, calciuria, fosfataza alcalină;
- markerii biochimici ai turnoverului osos.

3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru inițierea tratamentului cu agenți terapeutici antiosteoporotici dacă se suspectează o cauză secundară de osteoporoză prin determinarea în funcție de caz:

- TSH, fT4;
- Parathormon seric;
- 25 (OH) vitamina D serică;
- cortizol liber urinar sau teste adiționale statice și dinamice pentru diagnosticul hipercorticismului;
- LH, FSH, prolactina, estradiol la femeie, testosteron la bărbat;
- alte teste pentru cauze secundare de osteoporoză.

II. Criterii de prioritizare pentru programul «TRATAMENTUL BOLNAVILOR CU OSTEOPOROZĂ»

- pacientele care prezintă fracturi de fragilitate sau cumul de factori de risc.

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU AGENȚI TERAPEUTICI ANTIOSTEOPOROTICI

Mai multe clase terapeutice fac parte din arsenalul farmacologic: SERM (raloxifen), bifosfonații (alendronat, risedronat, zoledronat), tibolonul. Schema de administrare este specifică fiecărui produs în parte conform recomandărilor medicale.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU AGENȚI ANTIOSTEOPOROTICI:

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților din programul terapeutic cu agenți terapeutici antiosteoporotici vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog.

Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):

- evaluare DEXA anuală;
- markeri de turnover osos la 6 luni;
- analize biochimice - calcemie, fosfatemie, proteine totale, enzime hepatice, creatinină, ionogramă sanguină, calciuria, fosfataza alcalină.

Diagnosticul și urmărirea evoluției pacienților cu osteoporoză se face numai prin tomodensitometrie osoasă (echodensitometria osoasă nu constituie un argument de introducere în program, fiind doar o investigație de screening cu rezultate relative).

Aparatele DEXA necesită a fi calibrate periodic și folosite doar de cei care au certificate de competență și aviz de CNCAM. De asemenea, sunt cazuri în care un diagnostic corect necesită completarea investigațiilor prin determinarea markerilor osoși: 25-OH vitamina D, osteocalcina, fosfataza alcalină, beta-crosslaps etc.

Diagnosticul și eficiența terapiei se controlează prin DXA făcută anual.

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU AGENȚI TERAPEUTICI ANTIOSTEOPOROTICI:

1. - Pacienți cu contraindicații la tratamentul cu agenți terapeutici antiosteoporotici - vezi protocolul terapeutic pentru fiecare clasă de medicamente.
2. - apariția reacțiilor adverse la tratament - vezi protocolul terapeutic pentru fiecare clasă de medicamente.
3. - complianța scăzută la tratament și monitorizare.
4. - durata terapiei peste 3 - 5 ani pentru bifosfonați.

În condițiile unei eficacități terapeutice minimale (scor T staționar) sau ineficiență terapeutică (scor T mai mic comparativ cu cel inițial) se va schimba produsul, condiție valabilă pentru oricare din preparatele medicamentoase antiosteoporotice."

38. La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 121, cod (N001F) DCI MEMANTINUM, pct. V Reluarea tratamentului și pct. VI Prescriptori, se modifică după cum urmează:

"V. Reluarea tratamentului

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

VI. Prescriptori:

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri inițiază tratamentul, care poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durată recomandată în scrisoarea medicală."

39. La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 140, cod (N020G) DCI DONEPEZILUM, pct. VI Reluarea tratamentului și pct. VII Prescriptori, se modifică după cum urmează:

"VI. Reluarea tratamentului

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

VII. Prescriptori:

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri inițiază tratamentul, care poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală."

40. La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 141, cod (N021G) DCI RIVASTIGMINUM, pct. VI Reluarea tratamentului și pct. VII Prescriptori, se modifică după cum urmează:

"VI. Reluarea tratamentului

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

VII. Prescriptori:

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri inițiază tratamentul, care poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală."

41. La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 142, cod (N022G) DCI GALANTAMINUM, pct. VI Reluarea tratamentului și pct. VII Prescriptori, se modifică după cum urmează:

"VI. Reluarea tratamentului

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

VII. Prescriptori:

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri inițiază tratamentul, care poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală."

42. La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 150, cod (V001D) DCI DEFEROXAMINUM, pct. Prescriptori, se modifică după cum urmează:

"Prescriptori: medicul hematolog sau oncolog"

43. La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 151, cod (V002D) DCI DEFERASIROXUM, pct. Prescriptori, se modifică după cum urmează:

"Prescriptori: medicul hematolog sau oncolog"

44. La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 154, cod (R001E) DCI ERDOSTEINUM, pct. A, pct. VII Prescriptori, se modifică după cum urmează:

"Prescriptori: Medici specialiști pneumologie și medicină internă inițiază tratamentul care poate fi continuat de medicii de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală."

45. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 163, cod (N0026G) DCI ROTIGOTINUM, se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"DCI: ROTIGOTINUM

I. Indicații

Sub formă de monoterapie (fără levodopa), pentru tratarea semnelor și simptomelor bolii Parkinson idiopatice, în stadiu incipient, iar în asociere cu levodopa este indicat în perioada de evoluție și în stadiile avansate ale bolii Parkinson, când efectul medicamentului levodopa diminuează sau devine inconstant și apar fluctuații ale efectului terapeutic (fluctuații apărute către sfârșitul intervalului dintre doze sau fluctuații de tip «on-off»).

II. Doze și mod de administrare

Medicamentul se aplică o dată pe zi. Plasturele trebuie aplicat aproximativ la aceeași oră în fiecare zi. Plasturele rămâne fixat pe piele timp de 24 de ore și va fi înlocuit ulterior cu un nou plasture, care trebuie aplicat într-un loc diferit.

În cazul în care pacientul uită să aplice plasturele la ora obișnuită sau dacă acesta se dezlipește, se va aplica un alt plasture pentru restul zilei respective.

Dozaj

Recomandările privitoare la dozaj se referă la doza nominală. Dozajul la pacienții cu boală Parkinson în stadiu incipient:

Se va începe cu o doză zilnică unică de 2 mg/24 ore, care apoi se va crește în trepte săptămânale de câte 2 mg/24 ore, până la atingerea dozei eficiente, fără a se depăși însă doza maximă de 8 mg/24 ore.

La unii pacienți poate fi eficace o doză de 4 mg/24 ore. La majoritatea pacienților, doza eficientă este atinsă după 3 sau 4 săptămâni de tratament și este de 6 mg/24 ore, respectiv 8 mg/24 ore.

Doza maximă este de 8 mg/24 ore.

Dozajul la pacienții cu boală Parkinson în stadiu avansat, care prezintă fluctuații:

Se va începe cu o doză zilnică unică de 4 mg/24 ore, care apoi se va crește în trepte săptămânale de câte 2 mg/24 ore, până la atingerea dozei eficiente, fără a se depăși însă doza maximă de 16 mg/24 ore.

La unii pacienți poate fi eficace o doză de 4 mg/24 ore sau de 6 mg/24 ore. La majoritatea pacienților, doza eficientă este atinsă după 3 până la 7 săptămâni de tratament și este de 8 mg/24 ore, până la o doză maximă de 16 mg/24 ore.

Pentru dozele mai mari de 8 mg/24 ore, se pot utiliza mai mulți plasturi pentru obținerea dozei finale, de exemplu doza de 10 mg/24 ore poate fi obținută prin asocierea unui plastru de 6 mg/24 h cu unul de 4 mg/24 h.

III. Prescriptori

Inițierea tratamentului se va face de către medicii neurologi iar continuarea se poate face și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală."

46. La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 174, cod (L01XC10), DCI OFATUMUMABUM, punctul II "Criterii de includere în tratamentul specific" se modifică și va avea următorul cuprins:

"Criterii de includere în tratamentul specific

- Pacienți cu diagnostic de leucemie limfocitară cronică, în asociere cu clorambucil sau bendamustină care nu au primit tratament anterior și care nu sunt eligibili pentru tratamentul pe bază de fludarabină

- Pacienți cu diagnostic de leucemie limfocitară cronică refractari la fludarabină și alemtuzumab;

- Vârsta > 18 ani"

47. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 177, cod (L01XE10) DCI EVEROLIMUS se modifică după cum urmează:

"NR. ANEXĂ	COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE	
1.	177	L01XE10	DCI	EVEROLIMUS (VOTUBIA)"

48. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 182, cod (A16AX07) DCI SAPROPTERINUM se modifică după cum urmează:

"NR. ANEXĂ	COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE	
1.	182	A16AX07S	DCI	SAPROPTERINUM"

49. La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 182 cod (A16AX07S): DCI "SAPROPTERINUM", paragraful "Prescriptori" se modifică după cum urmează:

"Prescriptori: medici din specialitatea diabet, nutriție și boli metabolice, medici din specialitatea pediatrie din unitățile sanitare nominalizate pentru derularea programului, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate"

50. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 184 cod (A10BH03): DCI "SAXAGLIPTINUM", se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"DCI: SAXAGLIPTINUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Saxagliptina este indicată la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu diabet zaharat tip 2 în vederea ameliorării controlului glicemic.

1. în terapia orală dublă în asociere cu:

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

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

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

II. Doze și mod de administrare

Doza recomandată de Saxagliptina este de 5 mg administrată o dată pe zi.

Comprimatele de Saxagliptina nu trebuie divizate. În cazul administrării Saxagliptina în asociere cu o sulfoniluree, poate fi necesară reducerea dozelor de sulfonilureice, în scopul reducerii riscului de hipoglicemie.

III. Monitorizarea tratamentului

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametrii clinici și paraclinici;

- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică;

- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, antecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP-4.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale:

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

Pancreatită.

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

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

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

VII. Prescriptori. Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate"

51. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 185 cod (A10BX09): DCI "DAPAGLIFLOZINUM", se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"DCI: DAPAGLIFLOZINUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific

Dapagliflozin este indicat la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, cu diabet zaharat tip 2 pentru ameliorarea controlului glicemic, tratament adjuvant asociat (dublă terapie).

În asociere cu metformin, sulfoniluree, insulină, atunci când acestea, împreună cu măsurile ce vizează optimizarea stilului de viață, nu asigură un control glicemic corespunzător.

II. Doze și mod de administrare

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

III. Monitorizarea tratamentului

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametrii clinici și paraclinici.

- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică

- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

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

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale. Dapagliflozin nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1

sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

Insuficiență renală: Utilizarea Dapagliflozin nu este recomandată la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă. Se recomandă monitorizarea funcției renale înainte de inițierea tratamentului cu dapagliflozin și apoi cel puțin o dată pe an înainte de inițierea tratamentului concomitent cu medicamente care pot reduce funcția renală și apoi periodic, în cazul unei funcții renale apropiată de stadiul moderat al insuficienței renale, de cel puțin 2-4 ori pe an. Dacă funcția renală scade sub Clereance la Creatinina < 60 ml/min sau RFG < 60 ml/min/1,73 mp, tratamentul cu dapagliflozin trebuie întrerupt.

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

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

VII. Prescripitori: Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate"

52. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 186 cod (A10BD07): DCI "COMBINAȚII (SITAGLIPTINUM + METFORMINUM)", se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"DCI: COMBINAȚII (SITAGLIPTINUM + METFORMINUM)

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Combinatia (sitagliptina+metformin) este indicată la pacienții adulți, diagnosticați cu diabet zaharat tip 2 ca adjuvant la dietă și exercițiul fizic, în vederea ameliorării controlului glicemic:

la pacienți controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care au fost deja tratați cu asocierea dintre sitagliptin și metformin.

La pacienții controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin și o sulfoniluree - terapie triplă

La pacienții controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin și un agonist PPAR γ - terapie triplă

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

II. Doze și mod de administrare

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

III. Monitorizarea tratamentului:

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici;

- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică

- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA_{1c} la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

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

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

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

Insuficiență renală. Metforminul și sitagliptinul sunt cunoscute a fi excretate prin rinichi în mod substanțial. Acidoza lactică asociată cu metformin se intensifică cu gradul de afectare al funcției renale, de aceea, concentrațiile serice de

creatinină trebuie determinate cu regularitate: cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală, cel puțin de două până la patru ori pe an la pacienții cu valori ale creatininei serice la sau peste limita superioară a valorilor normale și la pacienții vârstnici.

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

VII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate."

53. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 187 cod (A10BD10): DCI "COMBINAȚII (SAXAGLIPTINUM + METFORMINUM)", se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

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

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Combi-nația (saxagliptina+metformin) este indicată la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu diabet zaharat tip 2 în vederea ameliorării controlului glicemic la cei inadecvat controlați cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care sunt deja tratați cu combinația de saxagliptin și metformin sub formă de comprimate separate.

II. Doze și mod de administrare

Doza din combinația (saxagliptină+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 către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici

- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică

- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, antecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP-4, cetoacidoză diabetică, pre-comă diabetică, insuficiență renală moderată și severă (clearance la creatinină < 60 ml/min), condiții medicale acute cu potențial de afectare a funcției renale (deshidratare, infecție severă, șoc), suferință acută sau cronică ce poate determina hipoxie tisulară, insuficiență hepatică, intoxicație acută cu alcool etilic, alcoolism, alăptare.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale: Combi-nația (saxagliptină+metformin) nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

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

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

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

VII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și

aprobarea casei de asigurări de sănătate."

54. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 190, cod (B03XA03) DCI METOXY- POLYETHYLENE GLYCOL EPOETIN BETA se modifică după cum urmează:

"NR. ANEXĂ	COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE	
1.	190	B03XA03M	DCI	METOXI-POLIETILENGLICOL EPOETIN BETA"

55. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 193: DCI "DCI Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum + Dasabuvirum", se înlocuiește și va avea următorul conținut:

"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;

- 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..

Durata tratamentului: 12 săptămâni

C. Monitorizarea tratamentului:

- 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 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, Constanța

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;

- 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.

Durata tratamentului: 12 săptămâni

C. Monitorizarea tratamentului:

- 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, Constanța

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;

- 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.

Durata tratamentului: 12 săptămâni

C. Monitorizarea tratamentului:

- 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:

a) 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 tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare), ticagrelor;

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

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

d) 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, Constanța

d) Tratamentul coinfectiei 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;

- 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 nodulilor hepatici 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 dimineata cu alimente, Dasabuvirum 1 comprimat dimineata 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:

- 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 abținere de cel puțin 3 luni;

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

a) 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, pimizidă, quetiapină, chinidină, salmeterol, sildenafil (atunci când se utilizează în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare), ticagrelor

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

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

d) 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: 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 medicamente 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 dimineața cu alimente, Dasabuvirum 1 comprimat dimineața și 1 comprimat seara cu alimente, 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 dimineața cu alimente 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 dimineața cu alimente, Dasabuvirum 1 comprimat dimineața și 1 comprimat seara cu alimente.

Durata tratamentului: 24 săptămâni

C. Monitorizarea tratamentului

- 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 abținere 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:

a) 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, pimizidă, quetiapină, chinidină, salmeterol, sildenafil (atunci când se utilizează în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare), ticagrelor

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

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

d) 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) 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:

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

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

c) diabetul zaharat tip I dezechilibrat (documentat de specialist cu Hb glicată 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;
- 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:

a) 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;

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

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

d) 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. 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. Se păstrează criteriile de includere, monitorizarea criteriile de excludere, evaluarea răspunsului viral, precum la Genotipul 1b."

56. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 196, cod (J04AK05) DCI BEDAQUILINUM, se abrogă

57. La protocolul corespunzător poziției nr. 197, cod (L01XC12): DCI BRENTUXIMAB VEDOTIN, punctele 1 "Indicații terapeutice" și 3 "Criterii de includere" se modifică și vor avea următorul cuprins:

"1. Indicații terapeutice

a) Tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ recidivat sau refractar:

- după transplant de celule stem autologe (TCSA) sau
- după cel puțin două tratamente anterioare, când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opțiune de tratament.

b) Tratamentul pacienților adulți cu LH CD30+ care prezintă risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA.

c) Tratamentul pacienților adulți cu limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs), recidivat sau refractor.

3. Criterii de includere:

a) Limfom Hodkin (LH) care exprimă CD30, recidivat sau refractor, după TCSA (transplant de celule stem autologe) sau după cel puțin două tratamente anterioare când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opțiune de tratament.

b) Pacienți adulți cu Limfom Hodkin (LH) care exprimă CD30, care prezintă risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA.

c) Limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs)"

58. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 198 cod (L01XE11): DCI PAZOPANIB, se înlocuiește și va avea următorul conținut:

"DCI: PAZOPANIB

I. Indicația:

Tratamentul pacienților adulți cu subtipuri selectate de sarcom de țesuturi moi, aflat în stadiu avansat, cărora li s-a administrat anterior chimioterapie pentru boala metastatică sau la care boala a progresat în decurs de 12 luni după terapia (neo) adjuvantă.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 123 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere:

a) sarcom de țesuturi moi (subtipuri selectate), aflat în stadiu avansat;

b) tratament anterior chimioterapic pentru această indicație sau dovada progresiei în decurs de 12 luni după terapie (neo) adjuvantă;

c) vârstă > 18 ani;

d) absența metastazelor cerebrale;

e) hemoglobină ≥ 9 g/dl;

f) număr absolut neutrofile $\geq 1.500/mm^3$;

g) număr de trombocite $\geq 100.000/mm^3$;

h) bilirubina: $\leq 1,5$ x limita superioară a valorilor normale (LSVN);

i) AST și ALT: $\leq 2,5$ x LSVN;

j) clearance creatinină ≥ 30 ml/min sau concentrația plasmatică a creatininei: $\leq 1,5$ mg/dl;

k) valori normale ale TA ($< 150/90$ mmHg);

l) interval QTc normal (< 480 ms);

m) FE(vs) normală.

III. Criterii de excludere:

a) liposarcom (toate subtipurile), toate rabdomiosarcoamele care nu au fost alveolare sau pleomorfe, condrosarcom, osteosarcom, tumori Ewing/tumori periferice neuroectodermale primitive (PNET), tumoră stromală gastro-intestinală (GIST), protuberanțe dermatofibrosarcomatoase (dermatofibrosarcoma protuberans), sarcom miofibroblastic inflamator, mezoteliom malign și tumori mixte mezodermale ale uterului;

b) infarct miocardic acut, AVC, TEP, TVP, by-pass coronarian, montare stent coronarian în ultimele 6 luni;

c) ICC clasa III-IV NYHA;

d) tulburări gastrointestinale severe;

e) tratamente anterioare cu inhibitori angiogenici sau agenți anti-VEGF;

f) sarcină;

g) insuficiență hepatică severă (definită ca valoarea bilirubinei totale > 3 x LSN indiferent de valoarea ALT).

IV. Tratament

Doza: 800 mg/zi p.o. (2 comprimate filmate de 400 mg x 1/zi)

Criterii de reducere a dozei/întrerupere definitivă a tratamentului:

a) TA crescută (întrerupere și reluare tratament cu o doză scăzută de pazopanib);

b) criză hipertensivă sau persistența HTA în pofida tratamentului antihipertensiv și scăderii dozei de pazopanib, impune întreruperea definitivă a tratamentului;

c) apariția sindromului encefalopatiei posterioare reversibile/sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile - impune întreruperea definitivă a tratamentului;

d) apariția pneumonitei interstițiale;

e) apariția ICC;

f) apariția QTc prelungit;

- g) microangiopatia trombotică - impune întreruperea definitivă a tratamentului;
h) creșterea bilirubinei peste LSVN și/sau FAL peste 2,5 x LSVN.
Reducerea dozei se va face conform schemei de mai jos:

Font 9

Valori ale testelor hepatice	Modificarea dozei
Creșterea valorilor serice ale transaminazelor între 3 și 8 x LSN	Se continuă tratamentul cu pazopanib cu condiția monitorizării săptămânale a funcției hepatice, până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale.
Creșterea valorilor serice ale transaminazelor > 8 x LSN	Se întrerupe tratamentul cu pazopanib până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale. Dacă se consideră că beneficiul potențial al reinițierii tratamentului cu pazopanib depășește riscul de hepatotoxicitate, atunci se va relua administrarea pazopanib în doză mai mică (400 mg zilnic) cu evaluarea săptămânală a testelor hepatice plasmaticice, timp de 8 săptămâni. După reluarea administrării pazopanib, dacă reapar creșteri ale valorilor plasmaticice ale transaminazelor > 3 x LSN, tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt definitiv.
Creșterea valorilor serice ale transaminazelor > 3 x LSN concomitent cu creșterea bilirubinemiei > 2 x LSN	Se întrerupe definitiv tratamentul cu pazopanib. Pacienții trebuie monitorizați până când revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale. Pazopanib este un inhibitor al UGT1A1. La pacienți cu sindrom Gilbert poate să apară hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată) ușoară. În cazul pacienților care prezintă doar o hiperbilirubinemie indirectă ușoară, sindrom Gilbert diagnosticat sau suspectat, și creștere a ALT > 3 x LSN, trebuie urmate recomandările prezentate în cazul creșterilor, izolate ale ALT.

Durata tratamentului: până la progresia bolii sau apariția toxicităților ce depășesc beneficiul terapeutic

V. Monitorizarea tratamentului: se va monitoriza imagistic progresia bolii la 3 luni, precum și toxicitatea hepatică (AST, ALT, bilirubină), TA și EKG (interval QTc). Testele serice hepatice trebuie monitorizate la săptămânile 3, 5, 7 și 9 după inițierea tratamentului. Ulterior, monitorizarea se va face la luna a 3-a și luna a 4-a, precum și în situațiile în care există indicații clinice.

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

B. Indicația - Carcinomul cu celule renale

I. Criterii de inițiere a tratamentului cu pazopanib- Pazopanib este indicat la adulți ca primă linie de tratament în carcinomul cu celule renale în stadiu avansat și la pacienții la care s-a administrat anterior terapie cu citokine pentru boala în stadiu avansat. Această indicație se codifică la prescriere prin codul 137 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

Stadializarea Carcinomului cu celule renale - stadiul IV (avansat/ metastatic) conform clasificării TNM

II. Criterii de includere:

diagnostic de carcinom cu celule renale clare

pacienți care nu au primit tratament sistemic anterior pentru stadiul avansat
vârstă > 18 ani

probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță: probe hepatice: bilirubina totală ≤ 1.5 x limita superioară a valorilor normale,

AST sau ALT ≤ 2 x limita superioară a valorilor normale;

probe renale: ClCr ≥ 30 mL/min, proteine urinare=0, urme, sau +1 la analiza urinară efectuată pe dipstick, sau < 1.0 g la analiza proteinuriei pe 24h;

probe hematologice: număr absolut neutrofile ≥ 1 x 10⁹/L, hemoglobina ≥ 9 g/dL (5.6 mmol/L), număr de trombocite ≥ 75 x 10⁹/L

valori normale ale TA (TA sistolică < 140mmHg, TA distolică < 90 mmHg).

III. Criterii de excludere:

metastaze cerebrale necontrolate neurologic
infarct miocardic acut, angină instabilă, AVC, AIT, TEP, TVP, by-pass coronarian, montare stent coronarian, în ultimele 6 luni
insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA
hemoragie gastro-intestinală semnificativă, hemoragie cerebrală, hemoptizie în ultimele 6 luni
ulcer peptic activ, boală inflamatorie intestinală, colită ulcerativă sau alte afecțiuni cu risc crescut de perforație
fistulă abdominală, perforație gastro-intestinală sau abces intra-abdominal, în urmă cu o lună
diateze hemoragice, coagulopatii
plăgi dehiscente
fracturi, ulcere, leziuni nevindecate
tratamente anterioare cu agenți anti-VEGF (bevacizumab, sunitinib, sorafenib)
sarcină

Atenționări:

1. Pazopanib trebuie administrat cu prudență pacienților:
care au risc crescut pentru evenimente trombotice sau care au avut antecedente de evenimente trombotice,
cu risc de hemoragie semnificativ crescut,
cu risc de perforații sau fistule gastro-intestinale,
cu interval QT prelungit preexistent,
care utilizează antiaritmice sau alte medicamente care pot prelungi intervalul QT,
cu boală cardiacă relevantă, preexistentă.

2. Tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt cu cel puțin 7 zile înaintea unei intervenții chirurgicale planificate. Decizia de reluare a tratamentului cu pazopanib după intervenția chirurgicală se va baza pe evaluarea clinică a vindecării corespunzătoare a leziunilor.

3. Pacienții cu hipotiroidism trebuie tratați conform practicilor medicale standard, înainte de instituirea tratamentului cu pazopanib.

4. Sucul de grapefruit trebuie evitat în timpul tratamentului cu pazopanib.

Pacienții pediatrici: Siguranța și eficacitatea pazopanibului la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani nu au fost încă stabilite.

Contraindicații: Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți

IV. Tratament

V. Doza recomandată și mod de administrare: Doza recomandată pentru adulți este de 800 mg zilnic.

Pacienții vârstnici: Există date limitate privind utilizarea pazopanib la pacienți cu vârsta de peste 65 de ani.

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu clearance al creatininei peste 30 ml/min. Pentru pacienții cu clearance al creatininei sub 30 ml/min, nu există experiență privind utilizarea pazopanib.

Insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (definită ca o creștere a bilirubinei > 1,5 până la 3 x limita superioară a valorilor normale, independent de valorile ALT) se recomandă o doză redusă de pazopanib, de 200 mg o dată pe zi. La pacienții cu insuficiență hepatică severă (definită ca valoarea bilirubinei totale > 3 x LSN indiferent de valoarea ALT) nu se recomandă administrarea de pazopanib.

Ajustări ale dozei: se fac progresiv, cu reduceri de câte 200 mg în funcție de tolerabilitatea individuală, pentru a controla reacțiile adverse.

VI. Criterii de reducere a dozei/întrerupere definitivă a tratamentului:

- TA crescută (întrerupere și reluare tratament cu o doză scăzută de pazopanib);
- criză hipertensivă sau persistența HTA în pofida tratamentului antihipertensiv și scăderii dozei de pazopanib, impune întreruperea definitivă a tratamentului;
- apariția sindromului encefalopatiei posterioare reversibile/sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile - impune întreruperea definitivă a tratamentului;
- apariția bolii pulmonare interstițiale sau a pneumonitei impune întreruperea administrării pazopanibului;
- apariția ICC- impun întreruperea terapiei;
- scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng impune reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului;
- prelungirea intervalului QTc impune reducerea dozei sau întreruperea definitivă

a tratamentului;

h. apariția IMA, AVC sau AIT impun oprirea terapiei;

i. apariția perforațiilor sau fistulelor gastro-intestinale impun întreruperea definitivă a tratamentului;

j. apariția evenimentelor trombotice venoase impun oprirea terapiei;

k. apariția evenimentelor hemoragice impun întreruperea definitivă a tratamentului;

l. microangiopatia trombotică - impune întreruperea definitivă a tratamentului;

m. apariția sindromului nefrotic impune oprirea terapiei;

n. creșterea bilirubinei peste creștere a bilirubinei > 1,5 până la 3 x limita superioară a valorilor normale, independent de valorile ALT, impune reducerea dozei de pazopanib

o. creșterea bilirubinei totale > 3 x limita superioară a valorilor normale, indiferent de valoarea ALT, impune oprirea tratamentului;

În cazul hepatotoxicității induse de medicament, reducerea dozei de pazopanib se va face conform schemei de mai jos:

Font 9

Valori ale testelor hepatice	Modificarea dozei
Creșterea valorilor serice ale transaminazelor între 3 și 8 x LSN	Se continuă tratamentul cu pazopanib cu condiția monitorizării săptămânale a funcției hepatice, până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale
Creșterea valorilor serice ale transaminazelor > 8 x LSN	Se întrerupe tratamentul cu pazopanib până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale. Dacă se consideră că beneficiul potențial al reinițierii tratamentului cu pazopanib depășește riscul de hepatotoxicitate, atunci se va relua administrarea pazopanib în doză mai mică (400 mg zilnic) cu evaluarea săptămânală a testelor hepatice plasmatiche, timp de 8 săptămâni. După reluarea administrării pazopanib, dacă reapar creșteri ale valorilor plasmatiche ale transaminazelor > 3 x LSN, tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt definitiv.
Creșterea valorilor serice ale transaminazelor > 3 x LSN concomitent cu creșterea bilirubinemiei > 2 x LSN	Se întrerupe definitiv tratamentul cu pazopanib. Pacienții trebuie monitorizați până când revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale. Pazopanib este un inhibitor al UGT1A1. La pacienți cu sindrom Gilbert poate să apară hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată) ușoară. În cazul pacienților care prezintă doar o hiperbilirubinemie indirectă ușoară, sindrom Gilbert diagnosticat sau suspectat, și creștere a ALT > 3 x LSN, trebuie urmate recomandările prezentate în cazul creșterilor izolate ale ALT.

VII. Perioada de tratament: Tratamentul va continua până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

VIII. Monitorizarea tratamentului

Pacienții vor fi monitorizați:

1) imagistic, pentru evaluarea progresiei bolii la fiecare 3 luni;

2) periodic, pentru determinarea toxicității hepatice (AST, ALT, bilirubină); testele serice hepatice trebuie monitorizate la săptămânile 3, 5, 7 și 9 după inițierea tratamentului; ulterior, monitorizarea se va face la luna a 3-a și luna a 4-a, precum și în situațiile în care există indicații clinice;

3) periodic, pentru evaluarea modificărilor TA și electrocardiografice (interval QTc);

4) periodic, pentru depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstițială sau pneumonită;

5) periodic, pentru identificarea semnelor clinice sau simptomelor de insuficiență cardiacă congestivă;

6) periodic, pentru depistarea modificărilor FE(vs);

7) periodic, pentru identificarea modificărilor concentrațiilor plasmatiche ale electroliților (de exemplu calciu, magneziu, potasiu);

8) periodic, în vederea identificării semnelor și simptomelor de disfuncție

tiroidiană;

9) periodic, pentru a depista agravarea proteinuriei.

IX. Prescriptori

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

59. După poziția 202 se introduc 20 noi poziții, poziția 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221 și 222 cu următorul cuprins:

NR. ANEXĂ	COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE	
1	203	A10BH02	DCI	VILDAGLIPTINUM
1	204	A10BX10	DCI	LIXISENATIDUM
1.	205	B01AF01	DCI	RIVAROXABANUM
1	206	C10BA06	DCI	COMBINAȚII (ROSVASTATINUM + EZETINIBUM)
1	207	H05AA02	DCI	TERIPARATIDUM
1	208	L01BC07	DCI	AZACITIDINUM
1	209	L01XC08	DCI	PANITUMUMABUM
1	210	L01XE10A	DCI	EVEROLIMUS (AFINITOR)
1	211	L01XE07	DCI	LAPATINIBUM
1	212	L01XE13	DCI	AFATINIBUM
1	213	L01XE14	DCI	BOSUTINIBUM
1	214	L01XE17	DCI	AXITINIBUM
1	215	L01XE27	DCI	IBRUTINIBUM
1	216	L01XX44	DCI	AFLIBERCEPTUM
1	217	L01XX46	DCI	OLAPARIBUM
1	218	L04AA31	DCI	TERIFLUNOMIDUM
1	219	L04AX02	DCI	TALIDOMIDUM
1	220	L04AX05	DCI	PIRFENIDONUM
1	221	R03AL05	DCI	COMBINAȚII (ACLIDINIUM BROMIDUM + FORMOTEROLUM FUMARAT)
1	222		DCI	COMBINAȚII (METOPROLOLUM + IVABRADINUM)

60. După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 202, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.203 cod (A10BH02) DCI: Vildagliptinum, cu următorul cuprins:

"DCI VILDAGLIPTINUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

VILDAGLIPTINUM este indicată la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu diabet zaharat tip 2 în vederea ameliorării controlului glicemic.

1. Ca dubla terapie în asociere cu metformin, atunci când monoterapia cu metformin, pentru pacienții cu control glicemic insuficient în pofida administrării dozei maxime tolerate de metformina în monoterapie,

2. Ca dubla terapie în asociere cu o sulfoniluree, pentru pacienții cu control glicemic insuficient în pofida administrării dozei maxime tolerate de sulfoniluree, și pentru care tratamentul cu metformina este nerecomandabil din cauza contraindicațiilor sau intoleranței,

3. Ca tripla terapie în asociere cu o sulfoniluree și metformina-când exercițiile fizice împreună cu tratamentul dual cu aceste medicamente nu asigură un control glicemic adecvat.

II. Doze și mod de administrare

În condițiile asocierii cu Metformina: doza recomandată de Vildagliptin este de 100 mg administrată de două ori pe zi: 50 mg dimineața și 50 mg seara.

În condițiile asocierii cu o sulfoniluree doza este de 50 mg/zi administrată dimineața.

Atunci când se utilizează în asociere cu o sulfoniluree, poate fi avută în vedere o doză mai mică de sulfoniluree pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

În cazul în care se omite o doză de Vildagliptin, aceasta trebuie administrată imediat ce pacientul își amintește. Nu trebuie administrată o doză dublă în aceeași zi.

Vildagliptin poate fi administrat împreună cu sau fără alimente

Informații suplimentare privind populațiile speciale

Vârștnici (≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei ≥ 50 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă sau cu boală renală în stadiu terminal (BRST), doza recomandată de Vildagliptin este de 50 mg administrată o dată pe zi

Insuficiență hepatică

Vildagliptin nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică, inclusiv la pacienții cu valori pre-tratament ale alaninaminotransferazei (ALT) sau aspartataminotransferazei (AST) $> 3x$ limita superioară a valorii normale (LSVN)

III. Monitorizarea tratamentului

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;

- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică;

- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA_{1c} la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, antecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP-4.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiență hepatică

Vildagliptin nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică, inclusiv la pacienții cu valori pre-tratament ale ALT sau AST $> 3x$ LSVN.

Testele funcției hepatice trebuie efectuate înainte de inițierea tratamentului cu Vildagliptin pentru a cunoaște valorile inițiale ale pacienților. În timpul tratamentului cu Vildagliptin funcția hepatică trebuie monitorizată la intervale de trei luni în primul an și periodic după aceea. Pacienții care dezvoltă valori crescute ale transaminazelor trebuie monitorizați printr-o a doua evaluare a funcției hepatice pentru a confirma rezultatul și trebuie urmăriți ulterior prin teste frecvente ale funcției hepatice până la revenirea la normal a valorilor crescute. În cazul în care persistă o creștere a valorilor AST sau ALT de $3x$ LSVN sau mai mare, se recomandă întreruperea tratamentului cu Vildagliptin.

Pacienții care dezvoltă icter sau alte semne sugestive de disfuncție hepatică trebuie să întrerupă administrarea Vildagliptin.

După renunțarea la tratamentul cu Vildagliptin și normalizarea valorilor testelor funcției hepatice, tratamentul cu Vildagliptin nu trebuie reinițiat.

Insuficiență cardiacă

Nu există experiență privind utilizarea vildagliptin în cadrul studiilor clinice la pacienți cu clasa funcțională NYHA IV și, prin urmare, nu se recomandă utilizarea la acești pacienți.

Pancreatită acută

Administrarea vildagliptin a fost asociată cu riscul apariției pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute.

Dacă se suspectează pancreatita, tratamentul cu vildagliptin trebuie întrerupt; dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, tratamentul cu vildagliptin nu trebuie reluat. Trebuie acordată atenție pacienților cu antecedente de pancreatită acută.

Hipoglicemie

La pacienții cărora li se administrează vildagliptin în asociere cu o sulfoniluree poate exista riscul apariției hipoglicemiei. Prin urmare, poate fi avută

în vedere o doză mai mică de sulfoniluree pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

Boli cutanate

Au existat raportări după punerea pe piață privind apariția leziunilor cutanate buloase și exfoliative. Astfel, în conduita de îngrijire a pacientului cu diabet zaharat, se recomandă menținerea monitorizării bolilor cutanate, cum sunt pustulele sau ulcerarea.

Generale:

Vildagliptin nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Administrarea concomitentă cu inhibitori ai ECA.

Poate apărea un risc crescut de apariție a angioedemului la pacienții care utilizează concomitent inhibitori ai ECA.

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

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

61. După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 203, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 204 cod (A10BX10) DCI: LIXISENATIDUM, cu următorul cuprins

"I. Criterii de includere în tratamentul specific:

A. Lixisenatida este indicată la adulți pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 în asociere cu medicamente hipoglicemizante, administrate pe cale orală, și/sau cu insulină bazală, în vederea obținerii controlului glicemic atunci când acestea, împreună cu dieta și exercițiul fizic, nu asigură un control adecvat al glicemiei.

1. în terapia dublă în asociere cu:

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

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

2. în terapia triplă

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

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

II. Doze și mod de administrare

Doze

Doza inițială: schema de tratament se începe cu o doză de 10 mg Lixisenatida, administrată o dată pe zi, timp de 14 zile.

Doza de întreținere: în ziua 15, se începe administrarea unei doze fixe de întreținere a 20 mg Lixisenatida, o dată pe zi. Lixisenatida 20 mg soluție injectabilă este disponibil pentru doza de întreținere.

Mod de administrare: Lixisenatida se administrează o dată pe zi, în timpul orei de dimineața oricărei mese a zilei. Este preferabil ca injecția prandială de Lixisenatida să se administreze înainte de aceeași masă, în fiecare zi, după ce s-a ales cea mai convenabilă masă. Dacă se omite administrarea unei doze de Lixisenatida, aceasta trebuie injectată în timpul orei de dimineața următoarei mese.

Atunci când Lixisenatida este adăugată tratamentului existent cu metformină, doza curentă de metformină se poate administra în continuare nemodificată.

Atunci când Lixisenatida este adăugată tratamentului existent cu o sulfoniluree sau cu o insulină bazală, poate fi avută în vedere scăderea dozei de sulfoniluree sau de insulină bazală, pentru a reduce riscul de hipoglicemie. Lixisenatida nu trebuie administrată în asociere cu insulină bazală și o sulfoniluree, din cauza riscului crescut de hipoglicemie.

Utilizarea Lixisenatida nu necesită monitorizare specifică a glicemiei. Cu toate acestea, atunci când se utilizează în asociere cu o sulfoniluree sau cu o insulină

bazală, pot deveni necesare monitorizarea glicemiei sau auto-monitorizarea glicemiei, pentru a ajusta dozele de sulfoniluree sau de insulină bazală.

Lixisenatida trebuie injectată subcutanat, la nivelul coapsei, abdomenului sau în regiunea superioară a brațului.

Lixisenatida nu trebuie administrată intravenos sau intramuscular.

III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie probată la intervale regulate de 1-3 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a-jeun și postprandială și a HbA1c.

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic-valorile glicemiei bazale, postprandiale și HbA1c% și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse. La rezultate similare (în termenii țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

IV. Contraindicații

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

2. LIXISENATIDA nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. Pancreatită acută

Utilizarea agoniștilor receptorilor pentru peptidul-1 asemănător glucagonului (glucagon like peptide 1 -GLP-1) a fost asociată cu un risc de apariție a pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați despre simptomele caracteristice ale pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. În cazul în care este suspectată pancreatita, trebuie întrerupt tratamentul cu lixisenatidă; dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, nu trebuie reînceput tratamentul cu lixisenatidă. Este necesară prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

2. Afecțiuni gastro-intestinale severe

Utilizarea agoniștilor receptorilor GLP-1 se poate asocia cu reacții adverse gastro-intestinale. Lixisenatida nu a fost studiată la pacienții cu afecțiuni gastro-intestinale severe, inclusiv gastropareză severă și, prin urmare, nu este recomandată utilizarea lixisenatidei la această grupă de pacienți.

3. Insuficiență renală

Nu este recomandată utilizarea la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal.

4. Hipoglicemie

Pacienții tratați cu Lixisenatida împreună cu o sulfoniluree sau cu o insulină bazală pot prezenta un risc crescut de hipoglicemie. Poate fi avută în vedere scăderea dozei de sulfoniluree sau a celei de insulină bazală, pentru a reduce riscul de hipoglicemie Lixisenatida nu trebuie administrată în asociere cu insulină bazală și o sulfoniluree-împreună, din cauza riscului crescut de hipoglicemie.

5. Asocieri cu alte medicamente

Întârzierea golirii gastrice, determinată de lixisenatidă, poate reduce viteza de absorbție a medicamentelor administrate pe cale orală. Lixisenatidă trebuie utilizat cu precauție la pacienții tratați cu medicamente administrate pe cale orală care necesită o absorbție gastro-intestinală rapidă, care necesită supraveghere clinică atentă sau au un indice terapeutic îngust.

6. Grupe de pacienți care nu au fost incluse în studii

Lixisenatida nu a fost studiată în asociere cu inhibitori ai dipeptidilpeptidazei 4 (DPP-4).

7. Deshidratare

Pacienții tratați cu lixisenatidă trebuie sfătuiți cu privire la riscul potențial de deshidratare, ca urmare a reacțiilor adverse gastro-intestinale și trebuie luate măsuri de precauție pentru a se evita depleția de lichide.

8. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

La femeile aflate la vârsta fertilă lixisenatida nu este recomandată dacă nu se utilizează măsuri de contracepție.

Sarcina

Lixisenatida nu trebuie utilizată în timpul sarcinii. În locul acesteia se recomandă utilizarea insulinei. Tratamentul cu lixisenatida trebuie întrerupt dacă o pacientă dorește să rămână gravidă sau dacă rămâne gravidă.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă lixisenatida se excretă în laptele uman. Lixisenatida nu trebuie utilizată în timpul alăptării.

Fertilitatea

Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe asupra fertilității.

9. Pacienți cu insuficiență hepatică - La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozajului LIXISENATIDA, deoarece lixisenatida este eliminată în principal pe cale renală; nu se anticipează ca afectarea funcției hepatice să influențeze farmacocinetica lixisenatidei.

10. Copii și adolescenți - Nu există experiență la copii și la adolescenți sub 18 ani.

11. Hipoglicemia

VI. Reacții adverse

1. Hipoglicemie

2. Tulburări gastro-intestinale

3. Reacții la nivelul locului de injectare

4. Reacții alergice

Cele mai multe dintre aceste reacții adverse raportate (cum sunt reacțiile anafilactice, angioedemul și urticaria) au fost ușoare în severitate.

5. Frecvența cardiacă

A fost observată o creștere tranzitorie a frecvenței cardiace după administrarea a 20 mg lixisenatidă. La pacienții tratați cu lixisenatidă au fost raportate aritmii cardiace, în special tahicardie și palpitații.

Supradozaj

În caz de supradozaj, trebuie inițiat un tratament de susținere adecvat, în funcție de semnele și simptomele clinice ale pacientului (creștere a incidenței tulburărilor gastro-intestinale), iar doza de lixisenatidă trebuie redusă la doza prescrisă.

VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate"

62. După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 202, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 203 cod (B01AF01) DCI: Rivaroxabanum, cu următorul cuprins:

"DCI: RIVAROXABANUM

I. Indicații (doar pentru concentrația de 10 mg)

Prevenirea tromboemboliei venoase (TVP) la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția genunchiului (proteză totală 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)

Prevenirea tromboemboliei venoase (TVP) la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului (proteză totală a șoldului). Această indicație se codifică la prescriere prin codul 633 (conform clasificării internaționale a maladiilor, revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)

II. Criterii de includere

Toți pacienții care sunt eligibili a suferi o artroplastie de genunchi sau șold și care nu se încadrează în vreunul dintre criteriile de excludere ce urmează a fi menționate.

III. Criterii de excludere

- Insuficiența renală cu clearance la creatinină mai mic de 15 ml/minut
- Insuficiența hepatică cu ciroza Child Pugh B și C, afecțiuni hepatice asociate cu coagulopatie și risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic

- Copii 0-18 ani

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți. Xarelto conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intolerant la galactoză, deficit de lactază (Lapp), sau sindrom de malabsorbție la lactoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament

- Hemoragie activă, semnificativă clinic

- Pacienți ce primesc tratament sistemic concomitent cu antimicotice azolice (ketoconazol, intraconazol, voriconazol, posaconazol) sau inhibitori ai proteazei HIV (ritonavir)

- Pacienții cu fracturi de șold

- Pacienți sub tratament cu dronedona, rifampicina

- Alăptare

- Sarcină
- Conducere vehicule și folosirea utilajelor la cei care prezintă sincope și amețeli la tratamentul cu Xarelto
- Leziune sau situație considerată a avea un risc semnificativ de sângerare majoră. Aceasta poate include ulcerarea gastro-intestinală acută sau recentă, prezenta neoplasmelor cu risc crescut de sângerare, leziune recentă la nivelul creierului sau măduvei vertebrale, intervenție chirurgicală oftalmică recentă, cerebrală sau vertebrală, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arterio-venoase, anevrism vascular sau anomalități vasculare cerebrale sau intraspinale majore.

- Pacienți tratați concomitent cu orice alte anticoagulante de exemplu, heparina nefracționată, heparina cu greutate moleculară mică (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivate de heparina (fondaparina etc.), anticoagulante orale (warfarina, dabigatran etixilat, apixaban, etc.) exceptând situațiile de schimbare a tratamentului la sau de la rivaroxaban, sau când heparina nefracționată este administrate la dozele necesare pentru a menține deschis un cateter venos central sau arterial.

IV. Tratament

Doza

Doza recomandată este de 10 mg rivaroxaban administrate pe cale orală, o dată pe zi. Doza inițială trebuie administrată la 6-10 ore după intervenția chirurgicală, cu condiția ca hemostaza sa fie restabilită.

Pentru pacienții supuși la o intervenție chirurgicală pentru substituția șoldului se recomandă ca durata tratamentului să fie de 5 săptămâni. Pentru pacienții supuși unei intervenții chirurgicale pentru substituția genunchiului se recomandă ca durata tratamentului să fie de 2 săptămâni.

Pe toată perioada tratamentului nu este necesară monitorizarea INR-ului.

Criterii de oprire a tratamentului

- Sângerare gingivală, hemoragie la nivelul tractului gastrointestinal (incluzând hemoragie rectală), cu determinarea unei anemii posthemoragice, dureri gastro-intestinale și abdominale, dispepsie, greață, constipație, diaree, vărsături

- Reacție alergică, dermatită alergică, prurit inclusive generalizat
- Hemoragie cerebrală și intracraniană, sincopa
- Tahicardie
- Hemoragie oculară
- Sindrom de compartiment secundar hemoragiei
- Creșterea valorilor transaminazelor
- Hemoragie la nivelul tractului uro-genital (inclusiv hematurie și menoragie), insuficiență renală (incluzând creșterea creatininei și ureii serice)

V. Prescriptori

Medici din specialitatea ortopedie-traumatologie"

63. După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 203, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 204 cod (C10BA06) DCI: Combinații (Rosuvastatinum+Ezetimibum), cu următorul cuprins:

"DCI: ROSUVASTATINUM + EZETIMIBUM

I. Definiție - Dislipidemie

II. Criterii de includere: tratamentul hipercolesterolemiei (exceptând hipercolesterolemia heterozigotă familială) la adulții:

- care nu sunt controlați în mod adecvat cu rosuvastatină în monoterapie; sau
- ca terapie de substituție la pacienții controlați în mod adecvat cu substanțele individuale administrate concomitent, la aceleași concentrații ca și în combinația în doză fixă, dar administrate separat.

III. Criterii de excludere:

Contraindicații:

- la pacienții cu hipersensibilitate la substanțele active (rosuvastatină, ezetimib) sau la oricare dintre excipienți

- la pacienții cu afecțiuni hepatice active, incluzând pe cei cu creșteri inexplicabile, persistente ale valorilor plasmatiche ale transaminazelor și în cazul oricărei creșteri a valorilor plasmatiche ale transaminazelor de peste 3 ori limita superioară a normalului (LSN)

- în timpul sarcinii și alăptării, precum și la femei aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri adecvate de contracepție

- la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)

- la pacienții cu miopatie

- la pacienții tratați concomitent cu ciclosporină.

IV. Tratament

- Pacientul trebuie să urmeze un regim alimentar hipolipemiant adecvat, iar acesta

trebuie continuat pe durata tratamentului.

- Tratamentul cu combinația în doză fixă trebuie inițiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau amândouă monocomponentele. Tratamentul trebuie stabilit individual în concordanță cu nivelul țintă de lipide, cu scopul recomandat al tratamentului și cu răspunsul clinic al pacientului. În stabilirea dozei trebuie să se țină cont de riscul potențial al reacțiilor adverse. Dacă este necesară ajustarea dozei aceasta trebuie să se facă după 4 săptămâni de tratament. Doza zilnică recomandată este de 1 capsulă, cu sau fără alimente

- Trebuie administrat fie cu cel puțin 2 ore înainte, fie cu mai mult de 4 ore după utilizarea unui chelator de acizi biliari.

- Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

- Utilizarea la pacienții vârstnici: La pacienții cu vârsta peste 70 ani, se recomandă administrarea unei doze inițiale de 5 mg. Combinația în doză fixă nu este indicată ca tratament de primă intenție. Tratamentul cu combinația în doză fixă trebuie inițiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau a celor două monocomponente.

- Administrarea la pacienții cu insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance creatinină < 60 ml/min), doza inițială recomandată este de rosuvastatină 5 mg. Combinația în doză fixă nu este indicată ca tratament de primă intenție. Tratamentul cu combinația în doză fixă trebuie inițiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau a celor două monocomponente. La pacienții cu insuficiență renală severă este contraindicată administrarea rosuvastatinei, în orice doză.

- Administrarea la pacienții cu insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 5-6). Tratamentul nu este recomandat la pacienții cu disfuncție hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9) sau severă (scor Child-Pugh >9). Este contraindicat la pacienții cu afecțiuni hepatice active

- Rasă: La subiecții asiatici, au fost observate expuneri sistemice crescute. La pacienții de origine asiatică, este recomandată administrarea unei doze inițiale de rosuvastatină 5 mg. Combinația în doză fixă nu este indicată ca tratament de primă intenție. Tratamentul cu combinația în doză fixă trebuie inițiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau a celor două monocomponente.

- Polimorfisme genetice: Este cunoscut faptul că polimorfismele genetice specifice pot conduce la o creștere a expunerii la rosuvastatină. Pentru pacienții cunoscuți ca având astfel de tipuri specifice de polimorfisme, se recomandă o doză minimă zilnică.

- Administrarea la pacienții cu factori predispozanți pentru miopatie: La pacienții cu factori predispozanți pentru miopatie, doza inițială recomandată este de rosuvastatină 5 mg. Combinația în doză fixă nu este indicată ca tratament de primă intenție. Tratamentul cu combinația în doză fixă trebuie inițiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau a celor două monocomponente.

- Tratament concomitent: Rosuvastatina este un substrat al mai multor proteine transportoare (de exemplu, OATP1B1 și BCRP). Riscul de miopatie (inclusiv rabdomioliză) este crescut în cazul în care este administrat concomitent cu anumite medicamente care pot crește concentrația plasmatică a rosuvastatinei din cauza interacțiunilor cu aceste proteine transportoare (de exemplu, ciclosporina și anumiți inhibitori de protează ce includ combinații de ritonavir cu atazanavir, lopinavir, și/sau tipranavir).

V. Monitorizarea tratamentului

Pacienții trebuie monitorizați în scopul evaluării răspunsului și a eventualelor efecte adverse care pot apărea.

VI. Prescriptori

Medicii din specialitatea cardiologie, medicină internă, diabet zaharat, medicină de familie."

64. După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 204, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 205 cod (H05AA02) DCI: TERIPARATIDUM, cu următorul cuprins:

"I. Criterii de includere în tratamentul cu Teriparatidum

Tratamentul cu Teriparatidum poate fi inițiat și menținut pe o perioadă de maxim 24 de luni la:

1. Pacienții cu osteoporoză severă (risc crescut de fractură): femei în postmenopauză, bărbați > 50 ani sau cu hipogonadism, care au:

- scor T < /=- 2,5 și una sau mai multe fracturi de fragilitate

2. Pacienții (femei în postmenopauză, bărbați > 50 ani sau cu hipogonadism) cu osteoporoză severă (risc crescut de fractură) la care tratamentul antiresorbțiv este

contraindicat, sau necesită a fi întrerupt datorită reacțiilor adverse;

3. Pacienți (femei în postmenopauză, bărbați > 50 ani sau cu hipogonadism) cu osteoporoză severă (risc crescut de fractură) în condițiile lipsei de răspuns la tratament anti-resorbțiv:

- apariția unei fracturi de fragilitate în perioada tratamentului sau
- pierderea de masă osoasă măsurată prin DXA*) > 8% repetată la >= 1 an.

*) examenul DXA trebuie efectuat la același aparat.

4. Pacienții (femei, bărbați) cu osteoporoză asociată tratamentului sistemic cu glucocorticoizi: Prednison >= 5 mg (sau alți glucocorticoizi în doze echivalente) pentru o perioadă >= 3 luni, și care au:

- Scorul T <= -2,5
- sau
- Scor T între -1 și -2,5 plus una din următoarele:
- o fractură de fragilitate
- sau
- minim 3 alți factori de risc clinic (FRAX) din tabel.

5. Pacienți (femei în postmenopauză, bărbați > 50 ani sau cu hipogonadism) cu osteoporoză severă (risc crescut de fractură) care au primit terapie anti-resorbțivă minim 5 ani și care au:

- Scor T <= -3
- sau
- Scor T între -2,5 și -2,9 și asociază alți 3 factori de risc din tabel.

Factorii de risc incluși în calcularea FRAX (WHO)	Caracteristici
Vârsta	> 65 ani la femei > 70 ani la bărbați
IMC	sub 18,5
Fractură de fragilitate (fracturi clinice și/sau fracturi asimptomatice)	Fractură spontană sau la traumatisme minime apărută în perioada de adult, după 50 ani
Istoric familial de fractură de șold	Fractură de șold la unul dintre părinți
Fumatul activ	Pacient fumător în prezent
Artrita reumatoidă	Diagnostic confirmat
Osteoporoză secundară	Pacientul prezintă o afecțiune asociată cu osteoporoza: diabet zaharat tip (insulinodependent), osteogeneză imperfectă, hipertiroidism vechi, netratat, hipogonadism sau menopauză precoce (<45 ani), malnutriție cronică, malabsorbție, boală hepatică cronică.
Consumul de alcool Peste 3 unități/zi	Dacă pacientul consumă > 3 unități de alcool zilnic. O unitate de alcool are variații minime în diferite țări, de la 8 - 10 g alcool (echivalentul este un pahar standard de bere (285 ml), o singură măsură de tărie (30 ml), un pahar mediu de vin (120 ml), sau o măsură de aperitiv (60 ml)
Corticoterapie orală cu >= 5 mg/zi Prednison pentru >= 3 luni	

II. Criterii de excludere din tratamentul cu Teriparatidum

1. Pacienți tratați cu Teriparatidum pe durata de 24 luni; se utilizează o singură

dată în viață.

2. Lipsa de răspuns la tratamentul cu Teriparatidum definită prin:

- apariția unei fracturi de fragilitate după minim 12 luni de la inițierea tratamentului;
- scăderea scorului T față de valoarea inițială (la același aparat, în același loc) măsurat la minim 12 luni de la inițierea terapiei.

3. Pacienți non-complianți la tratament cu Teriparatidum (discontinuități ale terapiei)

4. Pacienți cu contraindicații conform rezumatului caracteristicilor produsului (RCP), respectiv:

- copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) sau la adulți tineri cu cartilaje epifizare deschise;
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- sarcina și alăptarea;
- hipercalcemie preexistentă;
- hiperparatiroidismul;
- insuficiență renală severă;
- boli osoase metabolice (incluzând hiperparatiroidismul și boala osoasă Paget), altele decât osteoporoza primară sau osteoporoza indusă de tratamentul cu glucocorticoizi;
- creșteri inexplicabile ale fosfatazei alcaline;
- radioterapie scheletală anterioară sau radioterapie prin implant;
- pacienții cu tumori maligne osoase sau metastaze osoase.

III. Medici prescriptori pentru tratamentul cu medicamente corespunzătoare DCI Teriparatidum

Medici cu specialitatea endocrinologie.

IV. Alte recomandări:

- Pentru inițierea terapiei, medicul curant trebuie să corecteze deficitul de vitamina D posibil asociat;
- Programe de educare a populației privind boala, importanța terapiei, costurilor și necesității complianței etc.
- Trebuie minimizați factorii ce cresc riscul de cădere: deficit vizual, boli neurologice, medicație psihotropă, malnutriție, deshidratare, incontinență urinară cu micțiuni imperioase, covorașe și încălțări alunecoase, iluminare insuficientă a locuinței, obstacole pe căile de deplasare în locuință, fumatul, consumul de alcool.

V. MONITORIZARE

a) Documente/investigații obligatorii la INIȚIEREA tratamentului:

1. Raportul complet al evaluării clinice efectuată de medicul specialist endocrinolog;
2. DXA coloană și/sau DXA șold. În condițiile imposibilității măsurării BMD la nivelul coloanei lombare și șoldului, se va efectua DXA antebraț (33% radius);
3. Imagistica - pentru documentarea diagnosticului de fractură vertebrală (radiografie simplă, morfometrie vertebrală pe scanare DXA, RMN, CT);
4. Documente medicale justificative pentru alte fracturi de fragilitate nonvertebrale;
5. Tratament anterior pentru osteoporoză dacă este cazul;
6. Examine de laborator pentru diagnosticul pozitiv de osteoporoză severă și excluderea unor cauze secundare (valori teste biochimie funcție de metoda laborator):

- fosfatază alcalină;
- calcemie;
- PTH;
- 25OH vitamina D;
- cortizol plasmatic;
- TSH, fT4;
- osteocalcina și cross-laps.

b) Reevaluare la 12, respectiv 24 luni:

1. Raport complet, care să conțină examen clinic, inclusiv chestionare calitatea vieții;
2. Evaluare morfometrică (prin aceeași metodă ca și prima dată);
3. DXA coloană și/sau DXA șold sau antebraț (33% radius);
4. Evaluare biochimică:
 - fosfatază alcalină;
 - calcemie;
 - PTH;
 - 25OH vitamina D;
 - osteocalcină, cross-laps.

NOTA 1:

- Medicul care prescrie va face evaluare periodică clinică și biochimică la 3, 6, 9 luni în funcție de caz, cu supravegherea toleranței terapiei și asigurarea complianței, pacientul trebuind să prezinte pen-urile folosite, dovadă a complianței la tratament.

- Medicul curant are obligația de a întrerupe tratamentul la pacienți dacă:

- identifică criteriile de excludere;

- au dezvoltat reacție adversă, eveniment ce împiedică eventuala continuare a tratamentului;

- în caz de necomplianța a tratamentului."

65. După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 205, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 206 cod (L01BC07) DCI: AZACITIDINUM, cu următorul cuprins:

"DCI Azacitidinum

1. INDICAȚII ȘI CRITERII DE INCLUDERE:

(1) Tratamentul pacienților adulți cu leucemie acută mieloidă (LAM) cu 20-30% blaști și linii multiple de displazie, conform clasificării OMS.

(2) Tratamentul pacienților adulți cu leucemie mielomonocitară cronică (LMMC) cu 10-19% blaști medulari, fără boală mieloproliferativă și neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice.

(3) Tratamentul pacienților adulți, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice, cu sindroame mielodisplazice cu risc intermediar-2 și mare, conform sistemului internațional de punctaj referitor la prognostic (IPSS clasic, Greenberg 1997/98)

2. CRITERII DE EXCLUDERE: sarcină, alăptare, tumori maligne hepatice, hipersensibilitate la produs.

3. TRATAMENT

Dozare și mod de administrare: Azacitidina a fost demonstrat că obține răspunsuri terapeutice hematologice, prelungește timpul până la transformare în LAM (unde este cazul) și crește calitatea vieții.

Doza inițială recomandată pentru primul ciclu de tratament, pentru toți pacienții, indiferent de valorile inițiale ale parametrilor hematologici de laborator, este de 75 mg/mp de suprafață corporală, injectată subcutanat, zilnic, timp de 7 zile, urmată de o perioadă de pauză de 21 zile (ciclu de tratament de 28 zile).

Pacienților trebuie să li se administreze antiemetice ca premedicație împotriva grețurilor și a vărsăturilor.

Perioada de tratament: Se recomandă ca pacienților să li se administreze cel puțin 6 cicluri. Întrucât răspunsul se poate instala lent, o evaluare a răspunsului sau eșecului mai devreme de trei luni nu e recomandată.

Tratamentul trebuie continuat atât timp cât pacientul beneficiază de pe urma tratamentului sau până la progresia bolii.

4. MONITORIZARE

Înainte de inițierea tratamentului și înainte fiecărui ciclu terapeutic trebuie investigate

Hemoleucograma completă trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului și ori de câte ori este necesar pentru monitorizarea răspunsului și toxicității, dar cel puțin înainte fiecărui ciclu terapeutic deoarece tratamentul cu azacitidină este asociat cu citopenii, mai ales pe perioada primelor două cicluri.

Evaluarea cardiopulmonară înainte de tratament și pe durata tratamentului este necesară la pacienții cu antecedente cunoscute de boală cardiovasculară sau pulmonară

funcția hepatică

funcția renală

bicarbonatul seric

semnele și simptomele de hemoragie (gastrointestinală și intracraniană) trebuie monitorizate la pacienți, în special la cei cu trombocitopenie preexistentă sau asociată tratamentului

Investigații pe parcursul tratamentului

1. Hematologie - sânge periferic

- hemograma la 2-3 zile (sau la indicație)

- tablou sanguin - la sfârșitul perioadei de aplazie ($L > 1000$), sau la indicație

2. Hematologie - măduvă osoasă

- aspirat medular - la sfârșitul perioadei de aplazie, în caz de hemogramă normală, tablou sanguin normal (fără blaști) pentru evaluarea răspunsului

3. Biochimie

- uzuale, LDH, acid uric - o dată pe săptămână sau mai des, la indicație

- ionogramă - o dată pe săptămână sau mai des, la indicație

- procalcitonină în caz de febră cu culturi negative

4. Hemostază - la indicație

5. Imagistică - RX, Eco, CT, RMN - la indicație

6. Bacteriologie

- hemoculturi - ascensiune febrilă $>37,8^{\circ}\text{C}$ (temperatură periferică corespunzând unei temperaturi centrale de $38,3^{\circ}\text{C}$), repetat dacă persistă febra > 72 ore sub tratament antibiotic

- exudat faringian, examen spută, coproculturi, etc la indicație

- cultură cateter - recomandată ca sistematică la suprimarea cateterului

- test Galactomannan în caz de suspiciune de aspergiloză

La sfârșitul tratamentului de inducție

1. Hematologie: hemogramă, citologie periferică, medulograma, uneori imunofenotipare

2. Citogenetică - cariotipul poate fi util în cazul în care criteriile periferice și medulare de remisiune completă sunt îndeplinite, în cazul în care au fost documentate modificări citogenetice anterior începerii tratamentului

3. Biologie moleculară - în caz că există un marker inițial cuantificabil - de exemplu BCR- ABL, care să permită evaluarea bolii reziduale.

La sfârșitul tratamentului

1. Hematologie: hemogramă, citologie, imunologie, medulogramă

2. Citogenetică - cariotip - în cazul în care au fost documentate modificări citogenetice anterior începerii tratamentului

3. Biologie moleculară - dacă există un marker inițial (cuantificabil sau necuantificabil). În cazul anomaliilor cuantificabile (de exemplu BCR-ABL, se poate face determinare și pe parcursul tratamentului (la 3 luni)

5. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

Răspunsul la terapie este monitorizat prin examinarea clinică, hemograme și medulograme repetate. În timpul aplaziei post chimioterapie de inducție, efectuarea unui aspirat medular este utilă pentru a monitoriza răspunsul medular timpuriu sau persistența celulelor blastice. Parametrii de evaluare a remisiunii complete ce trebuie monitorizați sunt cei standard pentru leucemii acute (hematopoieza normală, blaști sub 5% în măduvă, fără corpi Auer, absența imunofenotipului de celula stem leucemică, eventual a modificărilor citogenetice sau/și moleculare, unde este cazul).

6. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

S-au raportat cazuri de fasciită necrozantă, inclusiv letale, la pacienții tratați cu azacitidina. La pacienții care dezvoltă fasciită necrozantă, tratamentul cu azacitidina trebuie întrerupt și trebuie inițiat în cel mai scurt timp tratamentul adecvat.

La pacienții cărora li s-a administrat azacitidină s-au raportat reacții grave de hipersensibilitate. În cazul reacțiilor de tip anafilactic, tratamentul cu azacitidină trebuie întrerupt imediat și se va iniția un tratament simptomatic adecvat.

7. PRESCRIPTORI

Medici specialiști hematologi (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală, dacă în județ nu există hematologi)"

66. După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 206, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 207 cod (L01XC08) DCI: PANITUMUMABUM, cu următorul cuprins:

"DCI: PANITUMUMABUM

Definiția afecțiunii - Neoplasm colorectal

Panitumumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm colorectal metastatic (NCRm) care prezintă gena RAS de tip sălbatic (non mutantă):

• în cadrul tratamentului de primă linie în asociere cu FOLFOX sau FOLFIRI.

Stadializarea Neoplasmului colorectal - stadiul IV (metastatic) conform clasificării TNM

Criterii de includere:

A. diagnostic histopatologic sau citologic de adenocarcinom la nivelul colonului sau/și rectului

B. stadiul metastatic, conform clasificării TNM

C. prezența genei RAS de tip sălbatic (non mutantă)

D. vârstă > 18 ani

E. probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță:

- numărul absolut de neutrofile $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$

- numărul de trombocite $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$

• aspartat aminotransferază (AST) $\leq 3 \times$ limita superioară a valorilor normale (iar în cazul prezenței metastazelor hepatice, $\text{AST} \leq 5 \times$ limita superioară a valorilor normale)

• alanin-aminotransferază (ALT) $\leq 3 \times$ limita superioară a valorilor normale (iar în cazul prezenței metastazelor hepatice, $\text{ALT} \leq 5 \times$ limita superioară a valorilor

normale)

- bilirubina totală $\leq 1.5 \times$ limita superioară a valorilor normale
- clearance creatinină > 50 ml/min
- magneziu, calciu, potasiu seric \geq limita inferioară a valorilor normale

Criterii de excludere:

- antecedente sau simptome de pneumonită interstițială sau de fibroză pulmonară
- metastaze la nivelul sistemului nervos central necontrolate neurologic
- administrarea precedentă a chimioterapiei sau terapiei sistemice pentru stadiul metastatic de cancer colorectal, cu excepția pacienților care au primit chimioterapie (adjuvantă, neoadjuvantă sau radiosensibilizantă) pe bază de fluoropirimidine în urmă cu mai puțin de 6 luni:

- radioterapie administrată în urmă cu 14 zile
- persistența toxicităților determinate de administrarea radioterapiei
- hipersensibilitate la medicația ce conține platină sau la 5 fluorouracil, sau la leucovorină

- infecție prezentă ce necesită tratament sistemic sau orice infecție necontrolată în urmă cu 14 zile

- boli cardiovasculare semnificative (infarct miocardic, angină instabilă, insuficiență cardiacă congestivă, aritmie cardiacă severă, necontrolată) în urmă cu 1 an

- boală inflamatorie intestinală activă, sau alte afecțiuni intestinale care determină diaree cronică (diaree de grad >2 conform CTCAE versiunea 3)

- tratamentul unei infecții sistemice, în ultimele 14 zile

- afecțiuni care cresc riscul de toxicitate (de exemplu deficiența de dihidropirimidine, ascită semnificativă, pleurezie semnificativă, sindromul Gilbert)

- neuropatie periferică senzorială cu afectare funcțională de grad >3 conform CTCAE versiunea 3, indiferent de cauză

- intervenție chirurgicală majoră (ce necesită anestezie) în ultima lună, sau intervenție chirurgicală minoră în ultimele 14 zile

- persistența toxicității post intervenție chirurgicală

- sarcină.

Atenționări:

- Înainte de inițierea tratamentului cu panitumumab este necesară demonstrarea existenței statusului RAS (KRAS și NRAS) de tip sălbatic. Status-ul mutațional trebuie determinat de către un laborator cu experiență care folosește o metodă de testare a mutațiilor KRAS (exoni 2, 3 și 4) și NRAS (exoni 2, 3 și 4) validată.

- Panitumumab nu trebuie administrat intravenos prin injecție rapidă sau în bolus.

- La pacienții tratați cu panitumumab au fost observate complicații infecțioase care pot pune viața în pericol și complicații infecțioase letale incluzând fasciită necrozantă și sepsis; după punerea pe piață, au fost raportate cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică la pacienții tratați cu panitumumab.

- Înaintea inițierii tratamentului cu panitumumab, pacienții trebuie testați pentru depistarea hipomagnezemiei și hipokaliemiei.

- Au fost raportate reacții de hipersensibilitate care au apărut la mai mult de 24 ore după perfuzie, incluzând un caz de angioedem cu evoluție letală care a apărut la mai mult de 24 ore după perfuzare. Pacienții trebuie să fie atenționați despre posibilitatea de apariție a unei reacții adverse cu debut întârziat și trebuie instruiți să contacteze medicul dacă apar simptome ale unei reacții de hipersensibilitate.

- La pacienții care prezintă diaree severă și deshidratare a fost observată insuficiența renală acută. Pacienții care au diaree severă trebuie instruiți să se adreseze imediat unui profesionist din domeniul sănătății.

- Panitumumab trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de cheratită, cheratită ulcerativă sau xeroftalmie severă.

- La femeile cu potențial fertil, trebuie luate măsuri contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu panitumumab și pentru încă 2 luni de la administrarea ultimei doze; dacă panitumumab este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, trebuie atenționată asupra riscului potențial de pierdere a sarcinii sau riscului potențial asupra fătului

Contraindicații:

- b. hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți

- c. pneumonită interstițială sau fibroză pulmonară

- d. pacienți cu neoplasm colorectal metastatic și gena RAS mutantă sau la care status-ul genei RAS este necunoscut.

Tratament

Doza recomandată și mod de administrare: Doza recomandată de panitumumab este de 6

mg/kg administrată o dată la fiecare două săptămâni. Combinația acceptată a aduce un impact bugetar negativ conform raportului de evaluare a tehnologiilor medicale este cea dintre concentrația de 100 mg și cea de 400 mg

Pacienții vârstnici (cu vârsta \geq 65 ani): Nu există date clinice care să susțină ajustarea dozei la persoanele vârstnice.

Insuficiență renală: Siguranța și eficacitatea panitumumabului nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică: Siguranța și eficacitatea panitumumabului nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică.

Criterii de reducere a dozei/întrerupere temporară/definitivă a tratamentului:

- în cazul apariției toxicității dermatologice sau apariției toxicității la nivelul țesuturilor moi asociată cu complicații inflamatorii sau infecțioase grave sau care pot pune viața în pericol, administrarea de panitumumab trebuie întreruptă

- în cazul apariției sau agravării simptomelor pulmonare, tratamentul cu panitumumab trebuie întrerupt și trebuie realizată o investigație promptă a apariției acestor simptome; dacă se stabilește diagnosticul de boală pulmonară interstițială tratamentul cu panitumumab trebuie oprit definitiv și pacientul trebuie tratat corespunzător

- dacă apar reacții adverse severe sau care pun în pericol viața în timpul perfuzării sau oricând după perfuzare (de exemplu prezența bronhospasmului, angioedem, hipotensiune arterială, necesitatea tratamentului parenteral sau anafilaxie), panitumumabul trebuie întrerupt definitiv; la pacienții care prezintă o reacție ușoară sau moderată legată de perfuzare (gradele 1 și 2 CTCAE versiunea 4.0) viteza de perfuzare trebuie scăzută în timpul respectivei perfuzări; se recomandă menținerea acestei viteze scăzute de perfuzare în cazul tuturor perfuziilor ulterioare.

- dacă este confirmat diagnosticul de cheratită ulcerativă, tratamentul cu panitumumab trebuie întrerupt temporar sau definitiv;

- dacă este diagnosticată cheratita, trebuie luate cu atenție în considerare beneficiile și riscurile continuării tratamentului.

- apariția evenimentelor trombotice venoase impun oprirea terapiei

- reacțiile dermatologice de gradul 3 (CTCAE versiunea 4.0) sau mai mare sau reacțiile adverse cutanate considerate intolerabile, impun anumite modificări ale dozei de panitumumab, care sunt menționate în tabelul de mai jos:

Font 7

Apariția simptomelor cutanate: \geq gradul 3*1)	Administrarea de panitumumab	Rezultat	Reglarea dozelor
Apariție inițială	Întrerupeți 1 sau 2 doze	ameliorat (< gradul 3)	se continuă perfuzia cu 100% din doză
		nu este recuperat	se întrerupe administrarea
La a doua apariție	Întrerupeți 1 sau 2 doze	ameliorat (< gradul 3)	se continuă perfuzia cu 80% din doză
		nu este recuperat	se întrerupe administrarea
La a treia apariție	Întrerupeți 1 sau 2 doze	ameliorat (< gradul 3)	se continuă perfuzia cu 60% din doză
		nu este recuperat	se întrerupe administrarea
La a patra apariție	Întrerupeți tratamentul	-	-

*1) Mai mare sau egal cu gradul 3 este definit ca sever sau care pune viața în pericol.

Perioada de tratament: Tratamentul va continua până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Monitorizarea tratamentului

Pacienții vor fi monitorizați:

- o imagistic, la fiecare 3 luni, pentru progresia bolii metastatică

- o periodic, sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru identificarea reacțiilor dermatologice; pacienții cu reacții dermatologice severe sau toxicitate la nivelul țesuturilor moi sau la care apare agravarea reacțiilor în timpul administrării de panitumumab trebuie monitorizați pentru depistarea dezvoltării de sechele inflamatorii sau infecțioase (incluzând celulită și fasciită necrozantă) și trebuie inițiat prompt tratamentul adecvat

- o periodic, inclusiv până la 8 săptămâni după terminarea tratamentului, pentru apariția hipomagnezemie, hipocalcemiei asociate, hipokaliemiei și a hiperglicemiei
- o pentru reacții legate de perfuzare
- o periodic pentru detectarea insuficienței renale acute
- o periodic pentru depistarea infecției de tract urinar
- o periodic, pentru identificarea afectării hematologice (anemie, leucopenie)
- o periodic, sau de câte ori este clinic indicat pentru depistarea tulburărilor vasculare (hipertensiunii arteriale sau hipotensiunii arteriale, trombozei venoase profunde)
- o periodic, sau ori de câte ori este indicat clinic, pentru identificarea afectării respiratorii (embolie pulmonară, epistaxis, brohospasm)
- o periodic, sau de câte ori este clinic indicat pentru apariția tulburărilor gastro-intestinale
- o periodic, sau ori de câte ori este indicat clinic pentru identificarea semnelor și simptomelor sugestive de cheratită ca de exemplu apariția sau agravarea inflamației oculare, lacrimației, sensibilității la lumină, vederii încețoșate, durerii oculare și/sau înroșirii ochilor
- o periodic pentru detectarea dezechilibrelor electrolitice (hipokaliemie, hipomagnezemie)

Prescriptori Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală."

67. După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 207, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 208 cod (L01XE10A) DCI: EVEROLIMUS (AFINITOR), cu următorul cuprins:

"DCI: EVEROLIMUS

Definiția afecțiunii - Carcinom celular renal

Stadializarea Carcinom celular renal - stadiul IV (avansat/ metastatic) conform clasificării TNM

Tratamentul cu everolimus(afinitor) este indicat la pacienții adulți cu carcinom celular renal avansat care au înregistrat progresie a bolii la sau în urma tratamentului cu terapie țintită asupra FCEV (factor de creștere vasculară)

Criterii de includere:

1. diagnostic de carcinom cu celule renale clare (confirmat histologic și citologic),
2. progresia bolii în timpul tratamentului sau după administrarea tratamentului cu inhibitori ai receptorilor FCEV,
3. tratamentul anterior cu citokine și/sau inhibitori FCEV,

Criterii de excludere:

- pacienți care au primit deja inhibitori mTOR,
- pacienți aflați sub tratament cronic cu corticosteroizi sau alți agenți imunosupresivi,
- pacienți care prezintă o hipersensibilitate la everolimus sau alte rapamicine (sirolimus, temsirolimus),
- pacienți cu metastaze la nivelul SNC care care nu sunt controlate neurologic,
- reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacțiilor adverse apărute în timpul tratamentului.

Atenționări:

Au fost raportate:

- pneumonita neinfecțioasă (inclusiv boala pulmonară interstițială) este un efect de clasă al derivaților rapamicinei, inclusiv everolimus; unele cazuri au fost severe și în câteva ocazii, rezultatul letal,
- infecții bacteriene, micotice, virale sau cu protozoare, inclusiv infecții cu patogeni oportuniști; unele au fost severe (au produs sepsis, insuficiență respiratorie sau hepatică) și ocazional, letale,
- reacții de hipersensibilitate care includ dar nu se limitează la: anafilaxie, dispnee, eritem facial, durere toracică sau angioedem,
- ulcerații ale mucoasei bucale, stomatită și mucozită bucală,
- cazuri de insuficiență renală (inclusiv insuficiență renală acută), unele cu rezultat letal.

Contraindicații: Hipersensibilitate la substanța activă, la alți derivați ai rapamicinei sau la oricare dintre excipienții.

Tratament

Doza recomandată și mod de administrare:

Doza recomandată este de 10 mg everolimus o dată pe zi.

Pacienții vârstnici (≥ 65 ani): Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică:

- ușoară (Child-Pugh A) - doza recomandată este de 7,5 mg zilnic;
- moderată (Child-Pugh B) - doza recomandată este de 5 mg zilnic;
- severă (Child-Pugh C) - everolimus este recomandat numai dacă beneficiul dorit depășește riscul. În acest caz, doza de 2,5 mg zilnic nu trebuie depășită.

Ajustările dozei trebuie efectuate dacă statusul hepatic al pacientului (Child-Pugh) se schimbă în timpul tratamentului.

Ajustări ale dozei:

Dacă este necesară reducerea dozei se recomandă administrare a 5 mg zilnic.

Înteruperea temporară a tratamentului până la ameliorarea simptomelor (grad ≤ 1) și reinițierea cu doza redusă se recomandă în următoarele situații:

- pneumonită neinfecțioasă grad 2, 3;
- stomatită grad 2, 3;
- alte toxicități non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice) - grad 2 dacă toxicitatea devine intolerabilă, și grad 3,
 - evenimente metabolice (de exemplu hiperglicemie, dislipidemie) - grad 3,
 - trombocitopenie - grad 2 ($< 75, \geq 50 \times 10^9/l$), până la revenirea la grad ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$),
 - grad 3 și 4 ($< 50 \times 10^9/l$), până la revenirea la grad ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$),
 - neutropenie - grad 3 ($>1, \geq 0,5 \times 10^9/l$), până la revenirea la grad ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$),
 - grad 4 ($< 0,5 \times 10^9/l$), până la revenirea la grad ≤ 2 ,
 - neutropenie febrilă - grad 3, până la revenirea la grad ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9 /l$) și dispariția febrei.

Înteruperea definitivă a tratamentului se recomandă în:

- pneumonită neinfecțioasă - grad 2, dacă recuperarea nu are loc în maximum 4 săptămâni;

- grad 3, dacă reapare toxicitatea,
- grad 4,
- stomatită - grad 4,
- alte toxicități non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice)
 - grad 3, la reinițierea tratamentului,
 - grad 4,
- evenimente metabolice (de exemplu hiperglicemie, dislipidemie) - grad 4,
- neutropenie febrilă - grad 4.

Perioada de tratament: Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Monitorizarea tratamentului

1. imagistic - evaluarea progresiei bolii la 3 luni;
2. înainte de inițierea tratamentului și periodic - funcția renală, inclusiv concentrația de azot ureic sanguin (AUS), proteinuria și creatinina serică; colesterol, trigliceride, hemograma completă
3. frecvent - control glicemic la administrarea medicamentelor care pot induce hiperglicemie,
4. periodic - depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstițială sau pneumonită;
 - apariției ulcerărilor bucale,
 - apariției reacțiilor de hipersensibilitate.

Prescriptori

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

68. După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 208, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 209 cod (L01XE07) DCI: LAPATINIBUM, cu următorul cuprins:

"DCI: LAPATINIBUM

Definiția afecțiunii - Neoplasm mamar

Stadializarea Neoplasmului mamar - stadiul IV (metastatic) conform clasificării TNM

Tratamentul cu lapatinib este indicat în Neoplasmul mamar: asociat cu un inhibitor de aromatază pentru femeile cu boală metastatică și receptori hormonali prezenți (receptori de estrogen [ER] și/sau de progesteron [PgR]), ale căror tumori exprimă HER2 (ErbB2) în exces aflate în postmenopauză, pentru care chimioterapia nu este indicată.

Criterii de includere:

- > pacienți care nu au primit tratament anterior pentru boala metastatică,

- > femeii în post-menopauză,
- > neoplasm de sân invaziv stadiul IV,
- > leziune măsurabilă sau nu conform RECIST,
- > tumori pozitive ER și/sau PgR (indiferent de test; tumori primare sau secundare),

> terapia adjuvantă cu un inhibitor de aromatază a fost permisă dacă a fost oprită cu cel puțin un an înainte de începerea tratamentului administrat în studiu,

> terapia adjuvantă cu trastuzumab a fost permisă dacă a fost oprită cu cel puțin un an înainte de începerea tratamentului administrat în studiu,

> fracția de ejeție cardiacă în intervalul valorilor normale, măsurată prin ecocardiografie (ECHO sau MUGA),

> scor ECOG 0-1.

Criterii de excludere:

- extinderea afectării viscerale simptomatice care include afectarea hepatică sau extinderea limfatică pulmonară,

- insuficiență cardiacă- simptomatică,

- tratament anterior: chimioterapie, pentru disfuncții endocrine, imunoterapie, terapie biologică sau anti-EGFR/HER2 pentru boala avansată sau metastatică,

- terapia cu bifosfonați pentru metastazele osoase este permisă

- reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacțiilor adverse apărute în timpul tratamentului.

Atenționări:

Au fost raportate:

- ↓ FEV(s) -> toxicitate cardiacă; nu s-au efectuat studii specifice pentru evaluarea potențialului lapatinib-ului de a prelungi intervalul QT; se recomandă precauție la administrarea lapatinib în afecțiuni care pot prelungi intervalul QTc (hipokaliemie, hipomagneziemie, interval QT prelungit congenital, sau administrarea concomitentă cu medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT);

- boală pulmonară interstițială și pneumonie; toxicitatea pulmonară poate fi severă și poate determina insuficiență respiratorie; au fost raportate cazuri letale, cauzalitatea morții fiind incertă,

- hepatotoxicitate, care în cazuri rare poate fi letală (purtătorii alelelor HLA DQA1*02:01 și DRB1*07:01 prezintă risc crescut de hepatotoxicitate asociată cu administrarea de lapatinib); se recomandă prescrierea cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă;

- se recomandă administrarea cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă;

- diaree inclusiv forma severă - tratamentul preventiv al diareei cu medicamente antidiareice;

- reacții cutanate grave;

- se recomandă evitarea tratamentului concomitent cu inhibitori (inclusiv sucul de grapefruit) sau inductori ai CYP3A4, lapatinib fiind metabolizat predominant de CYP3A;

- se va evita administrarea concomitentă a medicamentelor cu indice terapeutic îngust, care sunt substraturi ale CYP3A4 și/sau CYP2C8 și a celor care cresc pH-ul gastric deoarece scad solubilitatea și absorbția lapatinibului.

Contraindicații: Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți

Tratament

Doza recomandată și mod de administrare în asocierea Lapatinibum + inhibitor de aromatază:

Doza recomandată de Lapatinib este 1500 mg (de exemplu șase comprimate) o dată pe zi, continuu.

Doza zilnică nu trebuie divizată în mai multe prize iar administrarea se face cu cel puțin o oră înainte sau cu cel puțin o oră după ingestia de alimente

Pacienții vârstnici: Datele obținute dintr-un studiu clinic de fază III nu au demonstrat diferențe în eficacitatea și siguranța asocierii lapatinib + letrozol între pacienții cu vârsta ≥ 65 ani și < 65 ani.

Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea utilizării lapatinib la pacienți cu vârsta < 18 ani nu a fost stabilită. Nu există date disponibile.

Insuficiență renală: La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată nu este necesară ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență renală severă se recomandă prudență, întrucât nu există date disponibile.

Insuficiență hepatică: Administrarea la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă trebuie efectuată cu prudență. Nu sunt suficiente date pentru a furniza o recomandare de ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Ajustări ale dozei:

Tratamentul va fi întrerupt în următoarele situații:

- simptome asociate unei scăderi a FEV(S), de gradul 3 NCI CTCAE sau mai mare, sau dacă FEV(S) scade sub limita inferioară a normalului; după cel puțin 2 săptămâni, dacă FEVS revine la normal iar pacientul este asimptomatic, se poate relua administrarea lapatinib + inhibitor de aromatază, în doză mai mică (1250 mg/zi);

- simptome pulmonare de gradul 3 NCI CTCAE sau mai mare;

- diaree de gradul 4 NCI CTCAE;

- diaree de gradul 3 NCI CTCAE sau de gradul 1 sau 2 cu complicații (crampe abdominale moderate spre severe, greață sau vărsături mai mari sau egale cu gradul 2 NCI CTCAE, status de performanță scăzut, febră, sepsis, neutropenie, hemoragii severe sau deshidratare); administrarea poate fi reluată într-o doză mai mică când diareea a scăzut în intensitate la gradul 1 sau mai puțin;

- toxicitate de grad mai mare sau egal cu 2 NCI CTCAE; reinițierea tratamentului (1500 mg/zi lapatinib+inhibitor de aromatază) se face când toxicitatea se ameliorează până la grad 1 sau mai mic; dacă toxicitatea reapare, se reduce doza (1250mg/zi);

- modificările funcției hepatice sunt severe; nu se recomandă reluarea tratamentului;

- eritem multiform sau reacții care pun viața în pericol: sindromul Stevens-Johnson sau necroliză toxică epidermică.

Perioada de tratament: Tratamentul va continua atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Monitorizarea tratamentului

■ imagistic - evaluarea progresiei bolii la fiecare 3 luni;

■ înainte de începerea tratamentului și apoi lunar - determinarea toxicității hepatice (transaminaze, bilirubină, fosfatază alcalină);

■ periodic - evaluarea electrocardiografică (interval QTc);

- depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstițială sau pneumonită;

- identificarea semnelor clinice sau simptomelor de insuficiență cardiacă congestivă;

- depistarea modificărilor FEV(s);

- identificarea modificărilor concentrațiilor plasmatice ale electroliților (de exemplu calciu, magneziu).

Prescriptori

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

69. După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 209, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 210 cod (L01XE13) DCI: AFATINIBUM, cu următorul cuprins:

"DCI: AFATINIBUM

1) Definiția afecțiunii - Neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici

Afatinibum este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți netratați anterior cu Receptorul Factorului de Creștere Epidermal (EGFR) TKI, cu neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC), avansat local sau metastazat, cu mutație(i) activatoare a(le) EGFR;

Stadializarea neoplasmului pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) - stadiul IV conform clasificării TNM (ediția a 7-a)

Notă:

Stadiul IV al clasificării actuale TNM include și fostul stadiu IIIB (locoregional avansat) cu colecție pleurală

Criterii de includere:

F. vârstă > 18 ani

G. diagnostic histopatologic de adenocarcinom pulmonar stadiul IV

H. mutație activatoare a receptorului factorului de creștere epidermal (EGFR) prezentă

I. fără tratament sistemic anterior pentru boala avansată (inclusiv inhibitori de tirozin kinaza ai EGFR)

Notă:

1). chimioterapia anterioară adjuvantă sau neoadjuvantă este permisă dacă ultimul ciclu a fost administrat cu peste 6 luni în urmă.

2). Chimioradioterapia pentru boala locoregional avansată este de asemenea permisă dacă ultima administrare a chimioterapiei sau radioterapiei a fost cu peste 6 luni în urmă.

Criterii de excludere:

● hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți

1. insuficiența renală severă

2. insuficiența hepatică severă
 3. boală pulmonară interstițială
 4. afectare gastrointestinală semnificativă sau recentă cu diaree (de exemplu boala Crohn, sindrom de malabsorbție, sau sindrom diareic indiferent de etiologie)
- I. infarct miocardic acut, angină instabilă în ultimele 6 luni, aritmii necontrolate, insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA

- alăptarea, sarcina.

Atenționări:

1. În cazul în care trebuie administrați inhibitori de P-gp, administrarea acestora se va face decalat, de exemplu doza de inhibitor P-gp trebuie administrată cât mai târziu posibil după administrarea dozei de afatinib. Aceasta înseamnă de preferat la 6 ore (pentru inhibitorii P-gp administrați de două ori pe zi) sau 12 ore (pentru inhibitorii P-gp administrați o dată pe zi) după administrarea afatinib.

2. Trebuie utilizate metode contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu afatinib și timp de cel puțin 1 lună după ultima doză.

Tratament

Doza recomandată și mod de administrare:

Doza zilnică recomandată inițial este de 40 mg o dată pe zi,

Acest medicament trebuie administrat fără alimente. Nu trebuie consumate alimente cel puțin 3 ore înainte și cel puțin 1 oră după administrarea acestui medicament

În cazul în care este omisă o doză, aceasta trebuie administrată în aceeași zi, imediat ce pacientul își amintește. Cu toate acestea, în cazul în care este programat ca următoarea doză să fie administrată în interval de 8 ore, se va renunța la doza omisă.

Pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani): Nu se recomandă ajustări ale dozei pentru pacienții vârstnici. Nu a fost observat un impact semnificativ al vârstei (interval: 28 ani - 87 ani) asupra farmacocineticii afatinib.

Insuficiență renală: Nu sunt necesare ajustări ale dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu este recomandat tratamentul cu afatinib la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 mL/min).

Insuficiență hepatică: Nu sunt necesare ajustări ale dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A) sau moderată (Child Pugh B). Nu este recomandat tratamentul cu afatinib la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C).

Ajustări ale dozei: Poate fi luată în considerare o creștere a dozei până la un maxim de 50 mg/zi la pacienții care tolerează o doză inițială de 40 mg/zi (de exemplu absența diareei, erupție cutanată tranzitorie, stomatită și alte reacții adverse de grad CTCAE >1) în primul ciclu de tratament (21 zile pentru NSCLC pozitiv la mutația EGFR). Doza nu trebuie crescută la unii pacienți la care s-a redus anterior doza. Doza zilnică maximă este de 50 mg.

Reacțiile adverse simptomatice (de exemplu diaree severă/persistentă sau reacții adverse la nivelul pielii) pot fi gestionate cu succes prin întreruperea temporară a tratamentului și reduceri ale dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului cu afatinib, așa cum este prezentat în tabelul următor:

Tabel: Ajustarea dozelor în cazul reacțiilor adverse

Font 9

Reacții adverse CTCAE ^a	Dozele recomandate	
Grad 1 sau Grad 2	Nu necesită întrerupere ^b	Nu necesită ajustarea dozei
Grad 2 (prelungită ^c sau intolerabilă) sau Grad > 3	Întrerupere până la Grad 0 sau Grad 1b	Continuare cu reducerea dozei cu câte 10 mg ^d

a. Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale NCI

b. În caz de diaree, trebuie administrate imediat medicamente antidiareice (de exemplu loperamidă), iar administrarea acestora va continua în diareea persistentă până când diareea încetează.

c. > 48 de ore de diaree și/sau > 7 zile de erupție cutanată tranzitorie

d. Dacă pacientul nu tolerează 20 mg/zi, trebuie luată în considerare întreruperea permanentă a administrării afatinibului

Criterii de reducere a dozei/întrerupere temporară/definitivă a tratamentului:

- acutizarea sau agravarea simptomelor respiratorii impune întreruperea administrării medicamentului până la stabilirea diagnosticului; dacă este diagnosticată boala pulmonară interstițială, trebuie întreruptă administrarea

afatinibului și inițiat tratamentul corespunzător.

- apariția diareei severe impune fie întreruperea temporară fie reducerea dozei fie întreruperea permanentă a tratamentului cu afatinib.
- apariția reacțiilor cutanate severe necesită fie întreruperea temporară a tratamentului fie reducerea dozei de afatinib.
- dezvoltarea leziunilor buloase, pustuloase sau exfoliative severe impun întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu afatinib
- dezvoltarea insuficienței hepatice severe, impune oprirea administrării afatinibului
- apariția keratitei ulcerative, impune întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu afatinib
- reducerea fracției de ejecție impune întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului.
- apariția insuficienței renale severe impune întreruperea definitivă a tratamentului cu afatinib (clearance al creatininei < 30 mL/min).

Perioada de tratament: Tratamentul va continua până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Monitorizarea tratamentului

Pacienții vor fi monitorizați:

- o imagistic, la fiecare 3 luni, pentru progresia bolii metastatice
- o periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru depistarea semnelor sau simptomelor de boală pulmonară interstițială
- o periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru apariția sau agravarea erupțiilor cutanate.
- o periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru apariția reacțiilor adverse severe (ca de exemplu diaree, erupții cutanate/acnee, paronichie și stomatită) în special la pacienții de sex feminin, la cei cu greutate mică și la cei cu insuficiență renală preexistentă
- o periodic pentru identificarea disfuncției hepatice.
- o periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru identificarea afectării cardiace [va fi evaluată inclusiv FE(vs)], la pacienții cu factori de risc cardiovascular și cei cu afecțiuni care pot influența FE(VS).
- o periodic sau ori de câte ori este clinic indicat pentru identificarea și tratarea afecțiunilor oculare
- o periodic pentru detectarea insuficienței renale.

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

70. După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 210, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 211 cod (L01XE14) DCI: BOSUTINIBUM, cu următorul cuprins:

"DCI Bosutinibum

1. DEFINIȚIA AFECȚIUNII: Leucemie mieloidă cronică

2. INDICAȚII ȘI CRITERII DE INCLUDERE: tratamentul pacienților adulți cu leucemie mieloidă cronică cu cromozom Philadelphia și/sau BCR-ABL pozitiv în fază cronică, fază accelerată sau fază blastică, tratați anterior cu unul sau mai mulți inhibitori de tirozinază și la care administrarea de imatinib, nilotinib și dasatinib nu este considerată o opțiune terapeutică adecvată.

3. TRATAMENT

Dozare și administrare: doza uzuală este de 500 mg/zi, în administrare continuă.

Perioada de tratament: tratamentul se continuă în mod cronic, până la o eventuală apariție a eșecului terapeutic.

4. REACȚII ADVERSE ȘI TOXICITATE:

RCP-ul produsului recomandă următoarele ajustări ale dozei:

1. Reacții adverse: dacă apare toxicitate clinică moderată sau severă, de cauză nehematologică, tratamentul poate fi reluat la doze de 400 mg zilnic, dacă toxicitatea s-a remis. Reescaladarea ulterioară la 500 mg este posibilă.

2. Toxicitate hepatică: dacă transaminazele cresc la peste 5x limita superioară a normalului, tratamentul se întrerupe până la scăderea acestora sub 2.5x și poate fi reluat apoi la 400 mg. Dacă scăderea transaminazelor sub valoarea 2.5x durează peste 4 săptămâni, este de luat în considerare oprirea tratamentului cu bosutinib. De asemenea, dacă apar creșteri ale transaminazelor > 3x față de limita superioară a normalului concomitent cu o hiperbilirubinemie > 2x limita superioară a normalului, iar fosfataza alcalină este sub 2x limita superioară a normalului, tratamentul cu bosutinib trebuie întrerupt.

3. Diaree severă (grad 3-4): întrerupere și reluare la doza de 400 mg după dispariția toxicității.

Toxicitate hematologică (conform RCP)

Dacă numărul absolut de neutrofile este $< 1000/\text{mmc}$ și/sau trombocite sub $50.000/\text{mmc}$: se oprește bosutinibul până la creșterea neutrofilelor peste $1000/\text{mmc}$ și a trombocitelor peste $50.000/\text{mmc}$. Se reia tratamentul la aceeași doză dacă corecția acestor parametri s-a realizat într-un interval mai mic de 2 săptămâni. Dacă aceste valori rămân scăzute la mai mult de două săptămâni, se reia bosutinib în doză redusă cu 100 mg/zi , iar dacă citopeniile recidivează, se scade cu încă 100 mg doza de bosutinib după refacere, la reluarea tratamentului. Dozele sub 300 mg nu au fost evaluate.

Alte precauții: se recomandă consultarea RCP-ului produsului pentru gestionarea acestora:

4. Vârșnici >65 ani: nu este nevoie de adaptare de doze, însă trebuie urmăriți cu atenție

5. Afectare renală este posibilă și se recomandă precauție în caz de insuficiență renală

6. Sunt posibile disfuncții cardiace și se recomandă precauție la pacienții cu patologie cardiacă

7. Patologia gastrointestinală preexistentă este posibil să interfereze cu administrarea de bosutinib

8. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ȘI EVALUAREA RĂSPUNSULUI

Criterii de evaluare a eficacității terapeutice: sunt recomandate cele ale European Leukemia Net (www.leukemia-net.org).

9. PRESCRIPTORI

Medici specialiști hematologi (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală, dacă în județ nu există hematologi). Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog, oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați"

71. După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 211, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 212 cod (L01XE17) DCI: AXITINIBUM, cu următorul cuprins:

"DCI: AXITINIBUM

2) Definiția afecțiunii - Carcinomul cu celule renale

Axitinibum este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom renal în stadiu avansat după eșecul tratamentului anterior cu sunitinib sau cu un medicament din clasa citokinelor.

Stadializarea Carcinomului cu celule renale - stadiul IV conform clasificării TNM

Criterii de includere:

J. diagnostic de carcinom cu celule renale clare, confirmat histologic sau citologic, stadiul avansat/ metastatic (stadiul IV)

K. progresia bolii neoplazice, în urma administrării terapiei de primă linie cu sunitinib sau citokine, evidențiată utilizând criteriile RECIST

L. vârstă > 18 ani

M. probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță:

- număr absolut neutrofile ≥ 1500 celule/mmc;

- trombocite $\geq 75,000$ celule/mmc

- hemoglobină $\geq 9.0 \text{ g/dL}$

- AST and ALT $\leq 2.5 \times$ limita superioară a valorilor normale, iar în cazul prezenței metastazelor hepatice, AST and ALT $\leq 5.0 \times$ limita superioară a valorilor normale;

- bilirubina totală $\leq 1.5 \times$ limita superioară a valorilor normale;

- creatinină serică $\leq 1.5 \times$ limita superioară a valorilor normale sau ClCr $\geq 60 \text{ mL/min}$;

N. valori normale ale TA (TA sistolică $< 140 \text{ mmHg}$, TA distolică $< 90 \text{ mmHg}$)

O. FE(vs) normală.

Criterii de excludere:

- administrarea a două sau mai multe tratamente sistemice pentru stadiul metastatic

II. infarct miocardic acut, angină instabilă, AVC, AIT, by-pass coronarian, montare stent coronarian, în ultimele 12 luni

III. TVP, TEP, în ultimele 6 luni

IV. insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA

- ulcer peptic activ, în ultimele 6 luni, netratat

- sângerări gastro-intestinale active în ultimele 3 luni, manifestate prin hematemeză, hematochezie, melenă, care nu au fost determinate de neoplasm și pentru care nu există dovezi de rezoluție documentate endoscopic

- diateze hemoragice, coagulopatii

- plăgi dehiscente
- fracturi, ulcere, leziuni greu vindecabile
- sarcină.

Atenționări:

• Axitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții care prezintă risc pentru evenimente arteriale embolice și trombotice sau care au astfel de antecedente.

• Dacă pentru un eveniment hemoragic este necesară intervenția medicală, se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu axitinib.

• Terapia cu axitinib trebuie întreruptă cu cel puțin 24 de ore înainte de o intervenție chirurgicală programată; decizia de reîncepere a terapiei cu axitinib după intervenția chirurgicală trebuie să se bazeze pe judecata clinică privind vindecarea adecvată a plăgii.

• Pacienții cu hipotiroidism trebuie tratați conform practicilor medicale standard, înainte de instituirea tratamentului cu axitinib.

• Sucul de grapefruit trebuie evitat în timpul tratamentului cu axitinib.

Contraindicații:

e. hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți

f. insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C)

Tratament

Doza recomandată și mod de administrare: Doza recomandată este de axitinib 5 mg de două ori pe zi.

Pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani): Nu este necesară ajustarea dozei

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei. Pentru pacienții cu clearance-ul creatininei < 15 ml/min nu se recomandă administrarea de axitinibum.

Insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării axitinib la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A). Se recomandă scăderea dozei în cazul administrării axitinib la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) (de exemplu, doza inițială trebuie scăzută de la 5 mg de două ori pe zi la 2 mg de două ori pe zi). Nu se recomandă administrarea de axitinibum pacienților cu insuficiență hepatică severă (Clasa Child-Pugh C).

Ajustări ale dozei: Este recomandată creșterea sau scăderea dozei, în funcție de siguranța și toleranța individuală.

Doza poate fi crescută la axitinib 7 mg de două ori pe zi la pacienții care tolerează doza inițială de 5 mg de două ori pe zi fără reacții adverse $>$ gradul 2 (adică fără reacții adverse severe, în conformitate cu Criteriile de terminologie comună pentru reacțiile adverse [CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events]) timp de două săptămâni consecutive, cu excepția cazului în care tensiunea arterială a pacientului este $> 150/90$ mmHg sau pacientului i se administrează tratament antihipertensiv.

Ulterior, utilizând aceleași criterii, doza poate fi crescută la maximum 10 mg axitinib de două ori pe zi la pacienții care tolerează doza de axitinib de 7 mg de două ori pe zi.

Atunci când este necesară reducerea dozei, doza de axitinib poate fi redusă la 3 mg de două ori pe zi și, în continuare, la 2 mg de două ori pe zi.

Criterii de reducere a dozei/întrerupere temporară/definitivă a tratamentului:

• agravarea insuficienței cardiace necesită fie întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu sau fără reducerea dozei de axitinib

• persistența hipertensiunii arteriale, în pofida utilizării medicamentelor antihipertensive impune reducerea dozei de axitinib; la pacienții care dezvoltă hipertensiune arterială severă, se impune întreruperea temporară a axitinibului și reinițierea tratamentului cu o doză mai mică, după ce pacientul devine normotensiv.

• prezența semnelor sau simptomelor sindromului de encefalopatie posteroară reversibilă, impune întreruperea definitivă a tratamentului cu axitinib

• proteinuria moderată până la severă, impune reducerea dozei de axitinib sau întreruperea temporară a tratamentului cu axitinib

• insuficiența hepatică moderată impune scăderea dozei de axitinib (a se vedea mai sus)

• scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng impune reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului

• apariția IMA, AVC sau AIT impun oprirea definitivă a terapiei

• apariția perforațiilor sau fistulelor gastro-intestinale impun întreruperea definitivă a tratamentului

• apariția evenimentelor trombotice venoase impun oprirea terapiei

• apariția evenimentelor hemoragice impun întreruperea definitivă a tratamentului

Perioada de tratament: Tratamentul va continua până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Monitorizarea tratamentului

Pacienții vor fi monitorizați:

- o imagistic, la fiecare 3 luni, pentru progresia bolii metastatice
- o periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru depistarea semnelor sau simptomelor de insuficiență cardiacă

- o periodic, pentru evaluarea FE(vs)

- o periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru depistarea hipertensiunii arteriale și tratați corespunzător, cu terapie antihipertensivă standard; dacă se întrerupe axitinib, pacienții cărora li se administrează medicamente antihipertensive trebuie monitorizați pentru a depista apariția hipotensiunii arteriale.

- o periodic sau ori de câte ori este clinic indicat pentru apariția sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă

- o periodic, pentru evaluarea funcției tiroidiene

- o periodic pentru detectarea creșterii valorilor hemoglobinei sau hematocritului

- o periodic, sau ori de câte ori este necesar pentru apariția evenimentelor venoase embolice și trombotice și a evenimentelor arteriale embolice și trombotice

- o periodic pentru depistarea simptomelor de perforație gastro-intestinală sau fistule sau altor tulburări gastro-intestinale

- o periodic pentru detectarea afecțiunilor cutanate și ale țesutului subcutanat

- o periodic pentru depistarea agravării proteinuriei și apariția sau agravarea insuficienței renale

- o periodic pentru identificarea disfuncției hepatice.

Prescriptori

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

72. După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 212, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 213 cod (L01XE27) DCI: IBRUTINIBUM, cu următorul cuprins:

"DCI Ibrutinibum

1. DEFINIȚIA AFECȚIUNII: Leucemie limfatică cronică (LLC) și limfom non-hodgkin cu celule de manta (LCM) recidivant sau refractar.

2. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

1. Pacienți adulți (peste 18 ani) cu LLC în monoterapie ca tratament de primă linie

2. Pacienți adulți (peste 18 ani) cu LLC care au primit anterior cel puțin o linie de tratament, în monoterapie

3. Pacienții adulți (peste 18 ani) cu LCM care nu au răspuns sau au recăzut după tratamentul administrat anterior, în monoterapie

4. Boala activă: minim 1 criteriu IWCLL 2008 îndeplinit

5. Diagnostic confirmat de LLC/sau LCM (prin imunofenotipare prin citometrie în flux sau examen histopatologic cu imunohistochimie)

3. CRITERII DE EXCLUDERE

1. Leucemie prolimfocitară (LPL) sau istoric sau suspiciune de transformare Richter

2. Anemie hemolitică autoimună sau purpura trombocitopenică imună necontrolată

3. Boală cardiovasculară clinic semnificativă, precum aritmii simptomatice necontrolate, insuficiență cardiacă congestivă sau infarct miocardic în ultimele 6 luni sau orice altă afectare cardiacă clasa NYHA 3 sau 4.

4. Infecție sistemică activă necontrolată, bacteriană, virală sau fungică sau alte infecții sau tratament activ intravenos anti-infecțios.

5. Infectare cu HIV sau orice altă infecție sistemică necontrolată

6. Insuficiența hepatică severă clasa Child Pugh C

7. Istoric de accident cerebral vascular sau hemoragie intracraniană în ultimele 6 luni

4. TRATAMENT

(doze, mod de administrare, ajustarea dozelor, perioada de tratament)

Doze

1. Pentru LLC doza de ibrutinib recomandată este de 420 mg (3 capsule de 140mg) odată pe zi, administrate oral

2. Pentru LCM doza de ibrutinib recomandată este de 560 mg (4caps de 140mg) odată pe zi, administrate oral

Mod de administrare

Ibrutinibul trebuie administrat oral odată pe zi cu un pahar cu apă la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Capsulele se înghit întregi, nu se deschid, nu se sparg, nu se mestecă. Se pot lua înainte sau după masă

Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

La pacienții tratați cu IBRUTINIB este contraindicată utilizarea preparatelor pe bază de plante ce conțin sunătoare.

Ajustarea dozelor

Tratamentul cu ibrutinib trebuie întrerupt pentru oricare toxicitate non-hematologică $grd \geq 3$, neutropenie $grd \geq 3$ cu infecție sau febră sau toxicitate hematologică $grd. 4$. După rezolvarea completă sau reducerea toxicității la $grd. 1$, tratamentul se reia cu aceeași doză. Dacă toxicitatea reapare, la reluarea tratamentului doza se reduce cu 1caps(140mg)/zi; dacă este nevoie, doza zilnică se mai poate reduce cu o capsulă/zi.

Dacă toxicitatea persistă sau reapare după 2 reduceri de doză, se renunță la tratamentul cu ibrutinib.

Pentru pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiența renală - nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) IBRUTINIB se va administra numai dacă beneficiile depășesc riscurile, iar pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne de toxicitate.

Insuficiența hepatică - la pacienții cu funcția hepatică afectată ușor sau moderat (Child-Pugh cls. A și B) doza recomandată este de 280 mg, respectiv 140 mg, cu monitorizarea semnelor de toxicitate. Nu este recomandată administrarea ibrutinib la pacienții cu disfuncție hepatică severă.

Interacțiuni medicamentoase - Medicamentele care au un mecanism de acțiune care inhibă puternic sau moderat CYP3A potentează acțiunea ibrutinib și trebuie evitate. Dacă este absolut necesară folosirea unui asemenea medicament se recomandă întreruperea temporară a ibrutinib sau reducerea dozei la 140mg(1caps)/zi cu monitorizare atentă. Nu este necesară ajustarea dozei când se asociază cu medicamente care inhiba ușor CYP3A.

Perioada de tratament

Tratamentul va fi administrat atâta timp cât se observa un beneficiu clinic sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

5. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ȘI PERIODICITATE)

Se recomandă monitorizarea atentă pentru orice semne sau simptome de toxicitate hematologică (febră și infecții, sângerare, sdr. de leucostază) sau non-hematologică. Se recomandă controlul lunar sau mai frecvent la nevoie al hemogramei, funcția hepatică, renală, electroliți; monitorizare EKG la pacienții cu probleme cardiace.

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția febrei, neutropeniei și infecțiilor și trebuie instituită terapia antiinfecțioasă adecvată, după caz.

Citopenie Se va monitoriza lunar hemoleucograma completă.

La pacienții cu factori de risc cardiac, infecții acute și antecedente de fibrilație atrială se recomandă monitorizarea clinică periodică a pacienților pentru fibrilație atrială. Pacienții care dezvoltă simptome de aritmii sau dispnee nou instalată trebuie evaluați clinic și ECG.

Se recomandă monitorizarea cu atenție a pacienților care prezintă volum tumoral crescut înainte de tratament și luarea măsurilor corespunzătoare pentru sindromul de liză tumoral.

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția cancerului cutanat de tip non-melanom

6. CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT

Eficiența tratamentului cu ibrutinib în LLC și LCM se apreciază după criterii hematologice - dispariția/reducerea limfocitozei din măduva/sânge periferic, corectarea anemiei și trombopeniei- și clinic: reducerea/dispazia adenopatiilor periferice și organomegaliilor, a semnelor generale.

7. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Tratamentul cu ibrutinib se întrerupe când apare progresia bolii sub tratament și se pierde beneficiul clinic; când apare toxicitate inacceptabilă sau toxicitatea persistă după două scăderi succesive de doză; când pacientul necesită obligatoriu tratament cu unul din medicamentele incompatibile cu administrarea ibrutinib; sarcina.

8. PARTICULARITĂȚI

Limfocitoza ca efect farmacodinamic

După inițierea tratamentului, la aproximativ trei sferturi dintre pacienții cu LLC tratați cu IBRUTINIB, s-a observat o creștere reversibilă a numărului de limfocite (de exemplu o creștere de $\geq 50\%$ față de valoarea inițială și un număr absolut $> 5000/mcl$), deseori asociată cu reducerea limfadenopatiei. Această limfocitoză observată reprezintă un efect farmacodinamic și NU trebuie considerată boală progresivă, în absența altor constatări clinice. Apare de obicei în primele câteva săptămâni de tratament cu IBRUTINIB (durata mediană de timp 1,1 săptămâni) și de obicei dispare într-un interval median de timp de 18,7 săptămâni la pacienții cu LLC.

IBRUTINIB nu trebuie administrat cu suc de grepfrut sau portocale de Sevilla.

Warfarina sau alți antagoniști ai vitaminei K nu trebuie administrați concomitent cu IBRUTINIB. Trebuie evitate suplimentele cum ar fi uleiul de pește și preparatele cu vitamina E.

Tratamentul cu IBRUTINIB trebuie întrerupt pentru un interval minim de 3-7 zile pre- și post-operator în funcție de tipul intervenției chirurgicale și riscul de sângerare.

În caz de leucostază trebuie luată în considerare întrerupere atemporară a tratamentului cu IBRUTINIB.

9. PRESCRIPTORI

Medici specialiști hematologi (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală, dacă în județ nu exista hematologi). Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog, oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați."

73. După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 213, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 214 cod (L01XX44) DCI: AFLIBERCEPTUM, cu următorul cuprins:

"DCI: Afliberceptum

Definiția afecțiunii - Cancer colorectal metastatic

Tratamentul cu Afliberceptum este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer colorectal metastatic (CCRM): în asociere cu chimioterapia cu irinotecan/5-fluorouracil/acid folinic (FOLFIRI) la adulții cu CCRM rezistent sau care a progresat după o schemă de tratament pe bază de oxaliplatină.

Stadializare - Cancer colorectal metastatic - stadiul IV conform clasificării TNM

Criterii de includere:

1. diagnostic de adenocarcinom la nivelul colonului sau rectului (determinat histologic sau citologic),

2. boală metastatică care nu poate beneficia de un tratament potențial curativ

3. boală măsurabilă sau nu conform criteriilor RECIST,

4. pacienți care au urmat un singur regim chimioterapic (pe bază de oxaliplatină) pentru patologia metastatică, în timpul sau în urma căruia s-a înregistrat progresia bolii; pacienți tratați anterior cu chimioterapie adjuvantă pe bază de oxaliplatină și care au prezentat evoluție a bolii în timpul sau în decursul a 6 luni de la finalizarea chimioterapiei adjuvante,

5. valori normale ale TA (< 150/90 mmHg).

Criterii de excludere:

1. tratament anterior cu irinotecan,

2. intervenția chirurgicală majoră în ultimele 28 de zile,

3. vârsta sub 18 ani,

4. metastaze cerebrale,

5. infarct miocardic, angină pectorală severă/instabilă, grefă coronariană periferică/by-pass coronarian, AVC, atac ischemic tranzitor, ICC clasa III sau IV NYHA, în ultimele 6 luni,

6. infecție HIV/SIDA,

7. proteinurie > 500mg/24h,

8. hipertensiune necontrolată (grad ≥ 2 conform NCI CTCAE v.3),

9. hemoragie severă,

10. tromboză venoasă profundă sau evenimente tromboembolice în ultima lună,

11. coagulopatie (INR >1,5 în lipsa terapiei cu antagonist de vitamină K),

12. pacienți care urmează tratament anticoagulant cu doze variabile de warfarină și/sau INR >3,

13. răni greu vindecabile sau fracturi

14. deficit de dihidropirimidin dehidrogenază (DPD),

15. afecțiuni ale intestinului subțire sau colonului (enteropatie, diaree cronică, obstrucție intestinală),

16. funcția deficitară a măduvei spinării: neutrofile < $1,5 \times 10^9/L$, trombocite < $100 \times 10^9/L$, hemoglobină < 9,0 g/dL,

17. creatinină serică > $1,5 \times$ LSN (limita superioară a valorii normale); clearance-ul creatininei < 60 ml/min (pentru valoarea creatininei $1,0-1,5 \times$ LSN),

18. probe hepatice: bilirubină totală > $1,5 \times$ LSN pentru pacienții fără metastaze, transaminaze și fosfatază alcalină > $3 \times$ LSN dacă nu prezintă metastaze (> $5 \times$ LSN dacă există metastaze), sindrom Gilbert,

19. sarcină, alăptare,

20. istoric de anafilaxie sau intoleranță la sulfat de atropină, loperamid sau antiemetice care sunt administrate în asociere cu FOLFIRI,

21. tratament cu agenți anticonvulsivanți inductori CYP3A4 (fenitoină, fenobarbital, carbamazepină) care nu a fost întrerupt după 7 zile,

22. reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacțiilor adverse apărute în timpul tratamentului.

Atenționări:

Au fost raportate:

- risc crescut de hemoragie (inclusiv evenimente hemoragice severe, uneori letale),

- perforație GI (gastrointestinală) cu risc letal,
- formarea de fistule cu localizare GI și non-GI,
- risc crescut de HTA grad 3-4,
- evenimente trombotice arteriale (ETA),
- evenimente tromboembolice venoase (ETV, embolie pulmonară),
- proteinurie severă, sindrom nefrotic și microangiopatie trombotică,
- neutropenie și complicații (neutropenie febrile sau infecție neutropenică),
- diaree severă,
- reacții de hipersensibilitate severă (bronhospasm, dispnee, angioedem și anafilaxie),

- potențial de compromitere a cicatrizării plăgilor (dehiscentă a leziunilor, scurgeri la nivelul liniei de anastomoză), se va opri administrarea acestui medicament cu cel puțin 4 săptămâni înainte de data planificată pentru intervenția chirurgicală și nu se va relua cel puțin 4 săptămâni după intervenția chirurgicală majoră, până la vindecarea completă a plăgii.

- osteonecroză de maxilar,
- sindrom de encefalopatie posteroară reversibilă (SEPR),

Contraindicații: Hipersensibilitate la aflibercept sau la oricare dintre excipienții.

Tratament

Doza recomandată și mod de administrare:

Doza recomandată de aflibercept este de 4 mg/kg, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră, urmată de schema de tratament FOLFIRI. Acesta este considerat un ciclu de tratament.

Schema de tratament FOLFIRI care trebuie utilizată este:

- irinotecan 180 mg/mp în perfuzie iv cu durata de 90 minute
- acid folinic (amestec racemic) 400 mg/mp în perfuzie iv cu durata de 2 ore, administrate în același timp în ziua 1, utilizând o linie de perfuzie în «Y»,
- 5-fluorouracil (5-FU) 400 mg/mp în bolus iv,
- 5-FU în doză de 2400 mg/mp perfuzie iv continuă cu durata de 46 de ore.

Ciclul de tratament se repetă la intervale de 2 săptămâni.

Pacienții vârstnici (≥65 ani): La persoanele vârstnice nu sunt necesare ajustări ale dozei.

Insuficiență renală: Nu există studii oficiale efectuate cu aflibercept la pacienți cu insuficiență renală. În insuficiența renală ușoară până la moderată, datele clinice sugerează faptul că nu sunt necesare modificări ale dozei inițiale. La pacienții cu insuficiență renală severă există date foarte limitate; prin urmare, acești pacienți trebuie tratați cu precauție.

Insuficiență hepatică: Nu există studii oficiale efectuate la pacienți cu insuficiență hepatică. În insuficiența hepatică ușoară până la moderată, datele clinice sugerează că nu sunt necesare modificări ale dozei de aflibercept. La pacienții cu insuficiență hepatică severă nu există date privind administrarea afliberceptului.

Modificări ale dozei

Tratamentul trebuie întrerupt în caz de:

1. hemoragie severă,
2. perforație GI,
3. formare de fistule,
4. HTA necontrolată, crize hipertensive, encefalopatie hipertensivă,
5. ETA (eveniment tromboembolic arterial),
6. ETV (eveniment tromboembolic venos) grad 4 (inclusiv embolie pulmonară),
7. sindrom nefrotic sau MAT (microangiopatie trombotică),
8. reacții severe de hipersensibilitate,
9. compromiterea cicatrizării plăgilor care necesită intervenție medicală,
10. SEPR (cunoscut și ca sindrom de leucoencefalopatie posteroară reversibilă-SLPR).

Întreruperea temporară a tratamentului se recomandă în următoarele situații cu cel puțin 4 săptămâni înainte de o intervenție chirurgicală electivă:

1. neutropenie sau trombocitopenie - până când nr. neutrofilelor $\geq 1,5 \times 10^9/l$ sau nr. $\geq 75 \times 10^9/l$;

2. neutropenie febrilă sau sepsis neutropenic - întreruperea tratamentului și ulterior reducerea dozei de irinotecan cu 15-20%; în caz de recurență ↓ 5-FU cu 20%; poate fi ↓ și doza de aflibercept la 2mg/kg; poate fi utilizat factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF),

■ reacții de hipersensibilitate ușoare, moderate, severe - întreruperea tratamentului și utilizarea medicamentului adecvat,

■ hipertensiune arterială- întreruperea tratamentului, reducerea dozei la 2mg/kg,

■ proteinuria - întreruperea tratamentului până când proteinuria < 2 g pe 24 ore; ulterior se reduce doza,

■ stomatită severă și sindrom eritrodizesteziac palmo-plantar - întreruperea și reducerea dozei de 5-FU cu 20%,

■ diaree severă - reducerea dozei de irinotecan cu 15-20%; dacă reapare diareea, se reduc dozele de 5-FU cu 20%; se pot utiliza antidiareice și tratamentul poate fi întrerupt.

Perioada de tratament: Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau apariția unei toxicități inacceptabile.

Monitorizarea tratamentului

5. imagistic - evaluarea progresiei bolii la 3 luni;

6. înainte de inițierea tratamentului și înaintea fiecărui ciclu - hemograma completă,

- funcția renală, proteinuria și creatinina serică;

7. anterior inițierii tratamentului - examen stomatologic,

8. periodic sau ori de câte ori este clinic indicat pentru depistarea:

- simptomelor de sângerare GI și alte tipuri de sângerări severe,

- disfuncției hepatice (AST, ALT, bilirubină),

- TA și EKG (interval QTc),

- fistulelor,

- evenimentelor venoase și arteriale embolice și trombotice,

- apariția reacțiilor de hipersensibilitate,

- depistarea simptomelor de diaree și deshidratare.

Prescriptori

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală."

74. După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 214, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 215 cod (L01XX46) DCI: OLAPARIBUM, cu următorul cuprins:

"DCI: OLAPARIBUM

Definiția afecțiunii - Carcinom ovarian seros epitelial recidivat, neoplazie de trompă uterină, neoplazie peritoneală primară

Stadializarea - Carcinom ovarian seros epitelial- stadiile III și IV conform clasificării FIGO

Monoterapia cu Olaparibum este indicată ca tratament de întreținere la paciente adulte cu carcinom ovarian seros epitelial de grad înalt recidivat cu mutație BRCA (germinală și/sau somatică), neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară, sensibile la medicamente pe bază de platină, cu răspuns (complet sau parțial) la chimioterapie pe bază de platină.

Criterii de includere:

P. diagnostic de carcinom ovarian seros epitelial de grad înalt recidivat inclusiv neoplazie de trompă uterină și neoplazie peritoneală primară

1. mutația BRCA (germinală și/sau somatică) prezentă

Q. administrarea precedentă a cel puțin două regimuri terapeutice pe bază de platină (de exemplu carboplatină sau cisplatină)

R. progresia bolii neoplazice peste 6 luni de la încheierea penultimului regim chimioterapeutic pe bază de platină

S. menținerea unui răspuns terapeutic (complet sau parțial) după administrarea ultimului regim chimioterapeutic pe bază de platină

T. confirmarea răspunsului terapeutic utilizând criteriile RECIST sau criteriile CA125 GCIG (Gynecologic Cancer Intergroup)

U. vârstă > 18 ani

V. probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță:

- număr absolut neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/L$

- leucocite $> 3 \times 10^9/L$

- trombocite $\geq 100 \times 10^9/L$

- hemoglobină ≥ 9.0 g/dL

- AST and ALT ≤ 2.5 x limita superioară a valorilor normale, iar în cazul prezenței metastazelor hepatice, AST and ALT ≤ 5.0 x limita superioară a valorilor

normale;

- bilirubina totală ≤ 1.5 x limita superioară a valorilor normale
- creatinină serică ≤ 1.5 x limita superioară a valorilor normale

Criterii de excludere:

1. insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei < 50 ml/min) sau severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)
2. insuficiență hepatică (bilirubina serică de 1,5 ori mai mare decât limita superioară normală)
3. persistența toxicității hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor și neutrofilelor de grad > 1 CTCAE)
4. persistența toxicităților de grad ≥ 2 CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei anticanceroase (cu excepția alopeciei)
5. sindrom mielodisplazic sau leucemie mieloidă acută
6. tratament anterior cu inhibitori PARP
7. drenarea ascitei în timpul ultimelor 2 cicluri chimioterapice
8. administrarea chimioterapiei sau radioterapiei (cu excepția celei efectuate în scop paliativ), în ultimele 2 săptămâni
9. metastaze cerebrale necontrolate neurologic
10. intervenție chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni
11. infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni sau alte afecțiuni cardiace necontrolate
12. administrarea de medicamente antiepileptice
13. administrarea de medicamente CYP3A4
14. sarcină, alăptarea

Atenționări:

1. Înainte de inițierea tratamentului cu olaparib, trebuie să existe o confirmare a mutației genei răspunzătoare pentru susceptibilitatea la neoplasmul mamar (BRCA) (testare germinală sau tumorală). Statusul mutației BRCA trebuie determinat de un laborator cu experiență, care utilizează o metodă validată de testare. Există date limitate pentru pacienții cu tumori cu mutații BRCA somatice.
2. Nu este recomandată utilizarea concomitentă de olaparib și de inhibitori puternici sau moderați ai izoenzimei CYP3A.
3. Nu există date privind administrarea olaparibului la persoanele cu BMI > 30 kg/mp sau BMI < 18 kg/mp.

Contraindicații:

- g. hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți
- h. insuficiență hepatică
- i. insuficiență renală moderată sau severă
- j. alăptare în timpul tratamentului și la o lună după ultima doză de olaparib
- k. sarcină

Tratament

Doza recomandată și mod de administrare: Doza recomandată de olaparib este 400 mg (opt capsule) de două ori pe zi, echivalentul unei doze zilnice totale de 800 mg.

Pacienții trebuie să înceapă tratamentul cu olaparib nu mai târziu de 8 săptămâni după terminarea tratamentului cu medicamente pe bază de platină.

Pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani): Nu este necesară ajustarea dozei inițiale de olaparib la pacientele vârstnice. Există date clinice limitate privind administrarea olaparibului la pacientele în vârstă de 75 de ani și mai mult.

Insuficiență renală: Olaparib poate fi administrat la paciente cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei > 50 ml/min). Nu se recomandă administrarea olaparibului în insuficiența renală moderată sau severă.

Insuficiență hepatică: Nu este recomandată administrarea de olaparib pacientelor cu insuficiență hepatică (bilirubina serică de 1,5 ori mai mare decât limita superioară normală).

Ajustări ale dozei: Administrarea olaparibului poate fi întreruptă pentru tratamentul reacțiilor adverse, precum greață, vărsături, diaree și anemie și poate fi luată în considerare scăderea dozei. Scăderea recomandată a dozei este la 200 mg de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 400 mg). Dacă este necesară scăderea suplimentară a dozei, atunci trebuie luată în considerare scăderea la 100 mg de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 200 mg).

Criterii de reducere a dozei/întrerupere temporară/definitivă a tratamentului:

- în cazul în care un inhibitor puternic sau moderat al izoenzimei CYP3A trebuie administrat concomitent, scăderea recomandată a dozei de olaparib este de până la 150 mg administrate de două ori pe zi (echivalent la o doză zilnică totală de 300 mg) cu un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A sau 200 mg administrate de două ori pe zi (echivalent la o doză zilnică totală de 400 mg) cu un inhibitor moderat al izoenzimei CYP3A.

- în situația în care apar toxicități hematologice severe sau dependența de transfuzii sangvine, tratamentul cu olaparib trebuie întrerupt și trebuie efectuate testele hematologice adecvate

- în cazul în care pacientele prezintă simptome noi pulmonare sau agravarea simptomelor respiratorii, precum dispnee, tuse și febră sau dacă se observă o modificare la examenul radiologic, tratamentul cu olaparib trebuie întrerupt și trebuie luate măsuri imediate; dacă pneumonita se confirmă, tratamentul cu olaparib trebuie oprit și pacienta tratată corespunzător.

- dacă se recomandă un alt tratament antineoplazic, administrarea olaparibului trebuie oprită și nu trebuie administrat în combinație cu altă terapie antineoplazică

Perioada de tratament: Tratamentul va continua până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile. Nu există date cu privire la reluarea tratamentului cu olaparib după apariția recidivei postterapie cu olaparib.

În cazul omiterii unei doze de olaparib, se va administra următoarea doză în mod normal, conform schemei terapeutice.

Monitorizarea tratamentului

Pacienții vor fi monitorizați:

- o imagistic, la 3 luni, pentru evaluarea progresiei bolii neoplazice

- o lunar prin efectuarea hemoleucogramei complete în primele 12 luni de tratament și periodic după aceea pentru monitorizarea modificărilor semnificative clinic a oricăror parametri, pe perioada terapiei; pacientele nu trebuie să înceapă tratamentul cu olaparib decât după remiterea toxicității hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor și neutrofilelor trebuie să fie în intervalul normal sau grad 1 CTCAE); dacă valorile anormale ale parametrilor sangvini se mențin timp de 4 săptămâni după întreruperea administrării olaparib, se recomandă analiza măduvei osoase și/sau analiza citogenetică sangvină.

- o periodic pentru depistarea afectării pulmonare.

- o periodic pentru detectarea afectării gastro-intestinale.

Prescriptori

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

75. După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 215, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 216 cod (L04AA31) DCI: TERIFLUNOMIDUM, cu următorul cuprins:

"DCI: TERIFLUNOMIDUM

1. Indicații terapeutice

TERIFLUNOMIDUM este indicat la adulți pentru tratamentul pacienților cu scleroză multiplă recurent-remisivă

2. Mod de administrare

- Doza recomandată pentru Teriflunomidă este de 14 mg, o dată pe zi. Teriflunomida poate fi administrată împreună cu sau fără alimente.

3. Contraindicații

- Hipersensibilitate la TERIFLUNOMIDUM

- Pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh).

- Femei gravide sau femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu teriflunomidă și după acesta, atât timp cât concentrațiile plasmatice sunt mai mari de 0,02 mg/l. Trebuie exclusă existența sarcinii înainte de începerea tratamentului.

- Femei care alăptează

- Pacienți cu stări de imunodeficiență severă, de exemplu SIDA.

- Pacienți cu funcție medulară semnificativ deprimată sau cu anemie, leucopenie, neutropenie sau trombocitopenie semnificative.

- Pacienți cu infecție activă severă, până la vindecarea acesteia.

- Pacienți cu insuficiență renală severă, care efectuează ședințe de dializă, deoarece experiența clinică disponibilă la acest grup de pacienți este insuficientă.

- Pacienți cu hipoproteinemie severă, de exemplu în cazul sindromului nefrotic.

4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

a. Monitorizare:

1. Înainte de începerea tratamentului cu teriflunomidă, trebuie evaluate următoarele:

1. Tensiunea arterială

2. Alanin aminotransferaza (ALT/glutamopiruvat transferaza serică GPTS)

3. Hemoleucograma completă, inclusiv număratoarea diferențiată a leucocitelor și numărul de trombocite.

2. În timpul tratamentului cu teriflunomidă, trebuie monitorizate următoarele:

4. Tensiunea arterială

5. Alanin aminotransferaza (ALT/glutamopiruvat transferaza serică GPTS)

6. Hemoleucograme complete trebuie efectuate pe baza semnelor și simptomelor (de exemplu infecții) din timpul tratamentului.

b. Reacții hepatice:

În cazul unor creșteri ale valorilor ALT (GPTS) cuprinse între 2 ori și 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN), monitorizarea trebuie efectuată săptămânal. Tratamentul cu teriflunomidă trebuie întrerupt dacă se suspectează leziuni hepatice; trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu teriflunomidă dacă se confirmă creșterea valorilor enzimelor hepatice (de peste 3 ori LSVN)

Medicamentul trebuie utilizat cu precauție la pacienții care consumă cantități crescute de alcool etilic.

Deoarece teriflunomida se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice, iar această legare este dependentă de concentrația de albumină, este de așteptat ca valorile concentrației plasmatice a teriflunomidei libere să fie crescute la pacienții cu hipoproteinemie, de exemplu în cazul sindromului nefrotic. Teriflunomida nu trebuie utilizată la pacienții cu stări de hipoproteinemie severă.

c. Procedura de eliminare accelerată:

Teriflunomida este eliminată lent din plasmă. În absența unei proceduri de eliminare accelerată, durează în medie 8 luni până când se ating concentrații plasmatice mai mici de 0,02 mg/l, cu toate că, din cauza variabilității individuale a clearance-ului substanței, poate dura până la 2 ani. După întreruperea tratamentului cu teriflunomidă, se poate utiliza oricând o procedură de eliminare accelerată

După oprirea tratamentului cu teriflunomidă:

7. se administrează colestiramină 8 g de 3 ori pe zi, timp de 11 zile, sau se poate utiliza colestiramină 4 g de trei ori pe zi, în cazul în care colestiramina în doză de 8 g, administrată de trei ori pe zi, nu este bine tolerată,

8. alternativ, se administrează pulbere de cărbune activat 50 g la fiecare 12 ore, timp de 11 zile.

Cu toate acestea, după oricare dintre procedurile de eliminare accelerată este necesară, de asemenea, verificarea concentrațiilor plasmatice prin 2 teste separate, efectuate la interval de cel puțin 14 zile, și respectarea unei perioade de așteptare de o lună și jumătate între prima concentrație plasmatică cu valori mai mici de 0,02 mg/l și momentul concepției.

d. Infecții

În studiile placebo-controlate, nu a fost observată creșterea apariției infecțiilor grave la administrarea teriflunomidei. Cu toate acestea, din cauza efectului imunomodulator al teriflunomidei, dacă un pacient dezvoltă o infecție gravă, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului, iar înainte de reinițierea tratamentului trebuie reevaluate beneficiile și riscurile acestuia.

Din cauza timpului de înjumătățire prelungit, poate fi luată în considerare eliminarea accelerată cu colestiramină sau cărbune activat.

Pacienții cu infecții active acute sau cronice nu trebuie să înceapă tratamentul cu teriflunomidă până când infecția (infecțiile) nu se vindecă.

e. Reacții hematologice

A fost observată o scădere medie a numărului de leucocite cu mai puțin de 15% față de valorile de la momentul inițial. Ca măsură de precauție, înaintea inițierii tratamentului cu teriflunomidă trebuie să fie disponibilă o hemoleucogramă completă, efectuată recent, inclusiv numărătoarea diferențiată a leucocitelor și numărul de trombocite, iar în timpul tratamentului cu teriflunomidă trebuie efectuată hemoleucograma completă în funcție de semnele și simptomele clinice (de exemplu infecții). La pacienții cu anemie, leucopenie și/sau trombocitopenie pre-existente, precum și la pacienții cu funcția medulară deprimată sau la cei cu risc de mielosupresie, riscul de tulburări hematologice este crescut. Dacă apar astfel de reacții, trebuie luată în considerare efectuarea procedurii de eliminare accelerată pentru scăderea valorilor plasmatice ale teriflunomidei. În cazurile cu reacții hematologice severe, inclusiv pancitopenie, trebuie întrerupt tratamentul cu teriflunomidă și orice tratament mielosupresor concomitent și trebuie luată în considerare efectuarea procedurii de eliminare accelerată a teriflunomidei.

f. Reacții cutanate

În cazul apariției stomatitei ulcerative, trebuie întreruptă administrarea teriflunomidei. Dacă se observă reacții cutanate și/sau la nivelul mucoaselor care ridică suspiciunea unor reacții cutanate generalizate importante și severe (sindrom Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică - sindromul Lyell), trebuie întrerupt tratamentul cu teriflunomidă și orice alt tratament asociat, posibil implicat, și trebuie inițiată imediat procedura de eliminare accelerată. În astfel de cazuri, pacienții nu trebuie expuși din nou la teriflunomidă

g. Neuropatie periferică

Dacă un pacient tratat cu teriflunomidă dezvoltă o neuropatie periferică confirmată, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului și efectuarea procedurii de eliminare accelerată.

h. Vaccinare

Două studii clinice au evidențiat că vaccinările cu neoantigen inactivat (prima vaccinare) sau cu antigen de rapel (reexpunere) au fost sigure și eficiente în timpul tratamentului cu TERIFLUNOMIDUM.

Vaccinarea cu virusuri vii atenuate poate prezenta un risc de infecții și, prin urmare, trebuie evitată.

9. Schimbarea tratamentului la sau de la teriflunomidă

Pe baza datelor clinice legate de administrarea teriflunomidei în asociere cu interferonul beta sau cu acetatul de glatiramer, nu este necesară o perioadă de așteptare atunci când se inițiază tratamentul cu teriflunomidă după administrarea de interferon beta sau acetat de glatiramer sau atunci când se începe tratamentul cu interferon beta sau cu acetat de glatiramer după cel cu teriflunomidă.

Din cauza timpului de înjumătățire plasmatică prelungit al natalizumabului, dacă administrarea de teriflunomidă este inițiată imediat asocierea efectelor imune pot persista timp de până la 2-3 luni după întreruperea tratamentului cu natalizumab. De aceea, este necesară precauție atunci când se efectuează schimbarea de la tratamentul cu natalizumab la tratamentul cu teriflunomidă.

10. Prescriptori.

Medici din specialitatea neurologie adulți."

76. După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 216, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 217 cod (L04AX02) DCI: TALIDOMIDUM, cu următorul cuprins:

"DCI TALIDOMIDUM

1. DEFINIȚIA AFECȚIUNII: Mielomul multiplu (MM)

2. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

- pacienții cu mielom multiplu netratat, cu vârsta ≥ 65 de ani sau care nu sunt eligibili pentru chimioterapie cu doze mari, în asociere cu melfalan și prednison.

Criterii de inițiere a tratamentului în mielomul multiplu: conform Ghidul ESMO de practică clinică pentru diagnosticare, tratament și urmărire*2) se recomandă inițierea tratamentului la toți pacienții cu mielom activ care îndeplinesc criteriile CRAB (hipercalcemie $> 11,0$ mg/dl, creatinină $> 2,0$ mg/ml, anemie cu Hb < 10 g/dl sau leziuni osoase active) și la cei care prezintă simptome cauzate de boala subiacentă.

1. CRITERII DE EXCLUDERE

1. Hipersensibilitate la talidomidă sau la oricare dintre excipienții

2. Femei gravide.

3. Femei aflate în perioada fertilă, cu excepția cazurilor în care sunt respectate toate condițiile din Programul de Prevenire a Sarcinii

4. Pacienți incapabili să urmeze sau să respecte măsurile contraceptive necesare

5. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Asocierea terapeutică cu melfalan și prednison

Doza recomandată de talidomidă este de 200 mg pe zi, cu administrare orală.

Trebuie utilizat un număr maxim de 12 cicluri de câte 6 săptămâni (42 zile).

Font 8

Vârsta (ani)	NAN (/ML)		Număr de trombocite (/ML)	Talidomidă	Melfalan	Prednison
≤ 75	≥ 1500	ȘI	≥ 100000	200 mg pe zi	0,25 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi
≤ 75	< 1500 dar ≥ 1000	SAU	< 100000 dar ≥ 50000	200 mg pe zi	0,125 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi
> 75	≥ 1500	ȘI	≥ 100000	100 mg pe zi	0,20 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi
> 75	< 1500 dar ≥ 1000	SAU	< 100000 dar ≥ 50000	100 mg pe zi	0,10 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi

Precizări legate de administrare:

Talidomida:

doza de talidomidă se administrează o dată pe zi, înainte de culcare, în zilele 1-42 ale fiecărui ciclu de 42 zile

datorită efectului sedativ asociat cu talidomida, se cunoaște că administrarea înainte de culcare îmbunătățește tolerabilitatea generală

Melfalan:

doza de melfalan se administrează o dată pe zi, în zilele 1-4 ale fiecărui ciclu

de 42 zile

doza de melfalan se reduce cu 50% în caz de insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei: ≥ 30 dar < 50 ml/min) sau severă (CrCl: < 30 ml/min)

doza zilnică maximă de melfalan: 24 mg (subiecți cu vârsta ≤ 75 ani) sau 20 mg (subiecți cu vârsta >75 ani)

Prednison:

doza de prednison se administrează o dată pe zi, în zilele 1-4 ale fiecărui ciclu de 42 zile.

Tratament complementar: se recomandă profilaxia cu anticoagulante și antiagregante la pacienții care primesc terapie cu talidomida.

6. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ȘI PERIODICITATE)

Pacienții trebuie monitorizați pentru: evenimente tromboembolice; neuropatie periferică; erupții tranzitorii/reacții cutanate; bradicardie, sincopă, somnolență, neutropenie și trombocitopenie. Poate fi necesară întârzierea, reducerea sau întreruperea dozei, în funcție de gradul NCI CTC (Criteriile comune de toxicitate ale Institutului Național de Oncologie).

Hemograma completă, electroforeza serică și urinară și/sau determinarea FLC serice, a creatininei și calcemiei trebuie efectuate o dată la fiecare 2-3 luni*1). În prezența durerii osoase, se recomandă efectuarea radiografiilor osoase, a examinărilor RMN sau CT pentru identificarea unor noi leziuni osoase*1).

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

Definiția răspunsului terapeutic, elaborată de către Grupul Internațional de Lucru pentru Mielom în anul 2006 a fost modificată recent (Tabel 1)*1):

Font 8

Subcategoria de răspuns	Criterii de răspuns
CR molecular CR imunofenotipic	CR plus ASO-PCR negativă, sensibilitate 10^{-5} CR strict plus Absența PC cu aberații fenotipice (clonale) la nivelul MO, după analiza unui număr total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux multiparametric (cu > 4 culori)
CR strict (sCR)	CR conform definiției de mai jos plus Raport normal al FLC și Absența PC clonale, evaluată prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2-4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare în ser și urina și Dispariția oricăror plasmocitoame de la nivelul țesuturilor moi și $\leq 5\%$ PC în MO
VGPR	Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser și urină, dar nu prin electroforeză sau Reducere de cel puțin 90% a nivelurilor serice de proteină M plus proteină M urinară < 100 mg/24 ore
PR	Reducere $\geq 50\%$ a proteinei M serice și reducerea proteinei M urinare din 24 de ore cu $\geq 90\%$ sau până la < 200 mg în 24 de ore Dacă proteina M serică și urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere $\geq 50\%$ a diferenței dintre nivelurile FLC implicate și cel neimplicate, în locul criteriilor care reflectă statusul proteinei M Dacă proteina M serică și urinară nu sunt decelabile, iar testul lanțurilor ușoare libere este nedecelabil, o reducere $\geq 50\%$ a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul inițial al PC din MO a fost $\geq 30\%$ Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară reducerea $\geq 50\%$ a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul țesuturilor moi, dacă acestea au fost inițial prezente

PC, plasmocite; MO, măduva osoasă; CR, răspuns complet; VGPR, răspuns parțial foarte bun; PR, răspuns parțial; ASO-PCR, reacția în lanț a polimerazei, specifică anumitor alele, FLC, lanțuri ușoare libere.

7. PRESCRIPTORI

Medici specialiști hematologi (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală, dacă în județ nu există hematologi). Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog, oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați."

77. După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 217, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 218, cod (L04AX05) DCI: PIRFENIDONUM, cu următorul cuprins:

"DCI Pirlfenidonum

Indicații terapeutice:

Fibroza pulmonară idiopatică ușoară sau moderată la adulți.

Diagnostic:

Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică stabilit conform criteriilor ATS/ERS prin prezența unuia din:

1. Biopsie pulmonară (pe cale chirurgicală sau transbronșică) care arată un aspect tipic sau probabil de «Pneumonie interstițială uzuală» (anexa 2) și un aspect pe computerul tomograf de înaltă rezoluție de Pneumonie interstițială uzuală tipică sau posibilă (anexa 1)

2. Aspect pe computerul tomograf de înaltă rezoluție de Pneumopatie interstițială uzuală tipică (anexa 1) în absența biopsiei pulmonară sau cu o biopsie pulmonară cu aspect de Pneumonie interstițială uzuală posibilă (anexa 2)

Criterii de includere:

1. Vârsta peste 40 de ani
2. Nefumător sau sevrat de fumat de cel puțin 3 luni
3. Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică conform paragrafului anterior, realizat cu maxim 5 ani în urmă

4. Absența altei etiologii a fibrozei pulmonare incluzând: expuneri la metale grele (beriliu), reacții secundare medicamentoase, iradiere pulmonară, pneumonită de hipersensibilitate, sarcoidoză, bronșiolită obliterantă, infecție HIV sau hepatită virală, cancer, boli de colagen indiferent de tipul acestora (ca de exemplu sclerodermie, polimiozită/dermatomiozită, lupus eritematos diseminat, poliartrită reumatoidă)

5. Evaluare funcțională respiratorie având următoarele caracteristici (toate prezente)

- Capacitate vitală forțată cuprinsă între 50 și 90% din valoarea prezisă
- Factor de transfer prin membrana alveolocapilară (DLco) corectat pentru valoarea hemoglobinei cuprins între 30 și 90 % din valoarea prezisă
- Indice de permeabilitate bronșică (VEMS/CVF) > 0,8 și test de bronhodilatație negativ după criteriile ATS/ERS (< 12% ameliorarea a VEMS la 30 minute după administrarea de 400 mg de salbutamol)

Criterii de excludere:

1. Intoleranță la pirfenidonum sau excipienți
2. Sarcina în evoluție sau alăptare; persoanele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepție eficient.

3. Insuficiența hepatică severă (Clasa Child Plug C) sau anomalii biologice hepatice (bilirubina totală > x 1N, ALAT sau ASAT > 3X N, fosfataza alcalină > x 2,5N)

4. Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau boală renală terminală care necesită dializă

5. Utilizare concomitentă cu fluvoxamină

Tratament:

Doze: Medicamentul se ia pe cale orală asociat cu alimente pentru a evita intoleranța digestivă (greață). Doza uzuală este de 3 cp a 267 mg de trei ori pe zi, la interval de aproximativ 8 ore. Doza inițială este de 1 cp la 8 ore o săptămână, apoi 2 cp la 8 ore o săptămână, apoi doza uzuală. Doza uzuală poate fi scăzută în caz de efecte adverse.

Durata: Pirfenidonum se administrează pe o perioadă nedefinită. Tratamentul va fi oprit în caz de efecte secundare semnificative care nu răspund la scăderea dozei precum și în cazul în care boala este considerată neresponsivă la tratament. Evaluarea eficienței va fi realizată anual pentru continuarea prescripției.

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

Monitorizarea tratamentului

Este obligația medicului pneumolog curant. Ea constă în:

- Clinic și biologic (transaminaze, bilirubina, fosfataza alcalină) cel puțin o dată pe lună în primele 6 luni apoi minim o dată la trei luni

- Funcțional respirator cel puțin de trei ori pe an (minim spirometrie și DLco)

- Radiologic cel puțin o dată pe an (CT de înaltă rezoluție cu secțiuni subțiri)

Oprirea tratamentului cu Pirfenidonum

a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Pirfenidonum, contrar indicației medicale

b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului cu Pirfenidonum în cazul intoleranței la tratament care nu răspunde la scăderea dozei, sau în cazul unui efect considerat insuficient

Contraindicații

Hipersensibilitate la lactoză sau la una din cele două substanțe active

Insuficiența hepatică severă (Clasa Child Plug C) sau anomalii biologice hepatice (bilirubina totală > x1N, ALAT sau ASAT > 3X N, fosfataza alcalină > x 2,5N)

Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)

Prescriptori

Medic pneumolog din unitățile sanitare prin care se derulează programul național de sănătate cu scop curativ

Modalități de prescriere / compensare

Medicamentul se prescrie în baza aprobării Comisiei de experți de la nivelul CNAS.

Medicul pneumolog curant va întocmi un dosar ce va consta în:

1. Istoricul clinic al pacientului (ce va prezenta detalii asupra criteriilor de includere / excludere)

2. Raportul CT însoțit de imagini pe CD sau stick de memorie*)

* Examenul CT trebuie efectuat cu rezoluție înaltă și cu secțiuni subțiri (maxim 2mm) iar interpretarea trebuie să evalueze criteriile descrise în anexă. În absența unei interpretări adecvate este necesară o reinterpretație corespunzătoare.

3. Raportul anatomopatologic dacă este cazul**)

***) Interpretarea biopsiei pulmonare trebuie raportată conform recomandărilor din ghidul ATS/ERS (ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:788-824). În absența unei interpretări adecvate este necesară o reinterpretație corespunzătoare.

4. Explorare funcțională respiratorie (minim spirometrie și DLco***)

***) Explorarea funcțională respiratorie trebuie efectuată și interpretată conform normelor ERS/ATS.

5. Alte investigații care să certifice îndeplinirea criteriilor de includere / excludere

6. Declarație de consimțământ informat a pacientului privind tratamentul recomandat

Investigațiile nu trebuie să aibe o vechime mai mare de o lună la depunerea dosarului, cu excepția rezultatului anatomopatologic.

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

Medicul pneumolog prescriptor are obligația de a:

- informa pacientul asupra efectelor secundare
- monitoriza tratamentul
- raporta efectele adverse conform legislației în vigoare
- anunța oprirea tratamentului și motivul

Anual, în vederea aprobării continuării tratamentului pentru pacienții pentru care medicul pneumolog curant nu a luat decizia de a întrerupe tratamentul, se va depune un nou dosar la Comisia de experți de la nivelul CNAS ce va avea un conținut similar cu dosarul inițial precum și elementele de monitorizare din timpul anului anterior de tratament.

ANEXA 1

Criterii de clasificare a imaginilor CT de fibroză pulmonară (ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:788-824)

1. Pneumonie Interstițială Uzuală (UIP) tipică (toate cele 4 elemente prezente)

- Leziunile de fibroză predomină subpleural și bazal
- Imaginile sunt de tip reticular
- Prezența aspectului de «fagure de miere» cu sau fără bronșiectazii de tracțiune
- Absența elementelor care să sugereze alt diagnostic (oricare de la punctul 3)

2. Pneumonie Interstițială Uzuală (UIP) posibilă (toate cele 3 elemente prezente)

- Leziunile de fibroză predomină subpleural și bazal
- Imaginile sunt de tip reticular
- Absența elementelor care să sugereze alt diagnostic (oricare de la punctul 3)

3. Elemente care nu sugerează Pneumopatie Interstițială Uzuală (UIP) (oricare dintre aceste elemente)

- Predominanta leziunilor la nivelul zonelor pulmonare superioare sau mijlocii
- Predominanta peribronhovasculară a leziunilor pulmonare
- Leziuni extinse în geam mat (mai extinse decât imaginile reticulare)

- Micronoduli numeroși (bilaterali, cu predominanță în lobi superiori)
- Chiste aeriene multiple, bilaterale, la distanță de zonele de fibroză în fagure de miere
- Aspect în mozaic de opacifiere/air-trapping (bilateral, în cel puțin trei lobi)
- Condensare a cel puțin unui segment/lob pulmonar

ANEXA 2

Criterii histopatologice pentru diagnosticul de Pneumonie interstițială uzuală (UIP) (ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:788-824)

1. Pneumopatie interstițială uzuală (UIP) tipică (toate cele 4 criterii)

- aspect de fibroză / distorsiune arhitectonică marcată, ± zone în fagure de miere, cu distribuție predominant subpleurală / paraseptală
- distribuție parcellară a fibrozei la nivelul parenhimului pulmonar
- prezența de focare fibroblastice
- absența aspectelor împotriva diagnosticului de UIP și care sugerează un diagnostic alternativ (vezi 4)

2. Pneumopatie interstițială uzuală (UIP) probabilă (toate cele trei criterii sau criteriul alternativ)

- aspect de fibroză / distorsiune arhitectonică marcată, ± zone în fagure de miere, cu distribuție predominant subpleurală / paraseptală
- prezența a unuia din (dar nu a ambelor): distribuție parcellară a fibrozei la nivelul parenhimului pulmonar SAU prezența de focare fibroblastice
- absența aspectelor împotriva diagnosticului de UIP și care sugerează un diagnostic alternativ (vezi 4)

SAU

- aspect exclusiv de fagure de miere

3. Pneumopatie interstițială uzuală (UIP) posibilă (toate cele trei criterii)

- afectare difuză sau parcellară a parenhimului pulmonar prin fibroză, cu sau fără inflamație interstițială asociată
- absența altor aspecte caracteristice pentru UIP (vezi 1)
- absența aspectelor împotriva diagnosticului de UIP și care sugerează un diagnostic alternativ (vezi 4)

4. Aspect non-UIP (oricare din cele de mai jos)

- membrane hialine
- pneumonie în organizare
- granuloame
- infiltrat celular inflamator interstițial marcat la distanță de zone de fagure de miere
- predominanță peribronhovasculară a leziunilor
- alte aspecte care sugerează un diagnostic alternativ."

78. După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 218, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 219, cod (R03AL05) DCI: COMBINAȚII (ACLIDINIUM BROMIDUM + FORMOTEROLUM FUMARAT), cu următorul cuprins:

"DCI Combinații (Aclidinium bromidum + Formoterolum fumarat)

I. Indicație terapeutică

BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) pentru ameliorarea simptomelor

II. Diagnostic

Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:

- spirometrie cu raport VEMS / CV < 0.7; alternativ la pacienți cu vârstă < 50 ani raportul VEMS / CV sub limita inferioară a normalului
- absența criteriilor de astm, și în special:
- absența simptomelor care sugerează diagnosticul de astm
- absența unei creșteri a VEMS după bronhodilatator cu > 400 mL

III. Criterii de includere

1. Vârsta peste 18 ani
2. Diagnostic de BPOC documentat conform criteriilor de mai sus
3. Unul din (anexa 1)
 - a) Grup GOLD D - una din variantele de tratament de primă intenție
 - b) Grup GOLD B sau C - în caz de eșec la tratamentul de primă linie cu monoterapie cu un bronhodilatator cu durată lungă de acțiune

IV. Criterii de excludere:

1. Intoleranță la lactoză sau la unul din medicamentele active
2. Argumente pentru diagnosticul de astm sau de ACOS (Asthma COPD Overlap Syndrome = astm asociat cu BPOC) (vezi anexa 2). În acest caz este indicat tratamentul cu corticosteroid inhalator de obicei asociat cu un bronhodilatator cu durată lungă de acțiune.

V. Tratament:

Doze: Doza uzuală este de 1 doză (340mcg/12mcg) de două ori pe zi administrată pe cale inhalatorie, la interval de aproximativ 12 ore.

Durata: Tratamentul se administrează pe termen lung, în funcție de eficiență (stabilită în principal prin gradul de ameliorare al dispneei).

VI. Monitorizarea tratamentului:

Monitorizarea pacientului se face la 3 luni de la debutul medicației pentru a evalua eficiența acesteia, ulterior cel puțin anual. Eficiența medicației este evaluată pe baza evaluării subiective a pacientului și a unor scale de dispnee (MMRC). Modificarea parametrilor spirometrici nu contribuie la evaluarea eficienței tratamentului. Testul de mers 6 minute ar putea constitui un element suplimentar de evaluare a eficienței.

VII. Întreruperea tratamentului

- Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul, contrar indicației medicale
- Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței, reacțiilor adverse sau efectului insuficient

Contraindicații

Hipersensibilitate la lactoză sau la una din cele două substanțe active

Prescriptori

Tratamentul se inițiază de medicii în specialitatea pneumologie sau medicină internă și poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală."

ANEXA 1

Clasificarea BPOC în grupuri GOLD (www.goldcopd.org)

Grupul A: Dispnee minimă (scor MMRC 0-1), fără risc de exacerbări (VEMS postbronhodilatator \geq 50% din valoarea prezisă ȘI mai puțin de 2 exacerbări severe în ultimul an)

Grupul B: Dispnee semnificativă (scor MMRC \geq 2), fără risc de exacerbări (VEMS postbronhodilatator \geq 50% din valoarea prezisă ȘI mai puțin de 2 exacerbări severe în ultimul an)

Grupul C: Dispnee minimă (scor MMRC 0-1), cu risc de exacerbări (VEMS postbronhodilatator $<$ 50% din valoarea prezisă SAU minim 2 exacerbări severe în ultimul an)

Grupul D: Dispnee semnificativă (scor MMRC \geq 2), cu risc de exacerbări (VEMS postbronhodilatator $<$ 50% din valoarea prezisă SAU minim 2 exacerbări severe în ultimul an)

Note:

VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) folosit pentru clasificarea GOLD a BPOC este cel măsurat postbronhodilatator (i.e. la 20-30 minute după administrarea a 400 mg salbutamol inhalator, de preferință printr-o cameră de inhalare).

Exacerbare severă este definită prin una din: spitalizare continuă pentru exacerbare BPOC, prezentare la camera de gardă / UPU pentru exacerbare BPOC, cură de corticoterapie cu durată scurtă (minim 3 zile) pentru exacerbare BPOC.

ANEXA 2

Scala MMRC (modified Medical Research Council)
pentru măsurarea dispneei

Font 8

Grad	Descriere în limba română	Descriere originală în limba engleză
0	Am respirație grea doar la efort mare	I only get breathless with strenuous exercise
1	Am respirație grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc o pantă lină	I get short of breath when hurrying on level ground or walking up a slight hill
2	Merg mai încet decât alți oameni de vârsta mea pe teren plat datorită respirației grele, sau trebuie să mă opresc din cauza respirației grele când merg pe teren plat în ritmul meu	On level ground, I walk slower than people of the same age because of breathlessness, or I have to stop for breath when walking at my own pace on the level
3	Mă opresc din cauza respirației grele după ce merg aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat	I stop for breath after walking about 100 meters or after a few minutes on level ground
4	Respirația grea nu îmi permite să ies din casă, sau am respirație grea când mă îmbrac sau mă dezbrac	I am too breathless to leave the house or I am breathless when dressing or undressing

Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potrivește cel mai bine situației sale.

Unii pacienți folosesc diferiți termeni pentru respirație grea: respirație îngreunată, respirație dificilă, sufocare, oboseală etc.

ANEXA 3

Diagnosticul ACOS (Asthma COPD Overlap Syndrome = astm asociat cu BPOC)
(www.ginasthma.org, www.goldcopd.org)

Font 7

	În favoarea astmului	În favoarea BPOC
Vârsta de debut	< 20 ani	> 40 ani
Caracterele simptomelor	Variabilitate în minute, ore, zile Agravate noaptea sau dimineața devreme Declanșate de efort, emoții (inclusiv râs), pulberi sau alergene	Persistente în ciuda tratamentului Zilnice (deși poate exista o mică variabilitate Tusea cronică cu expectorație precede dispneea, factori declanșatori
Funcția pulmonară	Obstrucție bronșică difuză variabilă	Obstrucție bronșică difuză fixă
Funcția pulmonară în afara simptomelor	Normală	Anormală
Istoric	Diagnostic anterior de astm Istoric familial de astm sau alte boli atopice (rinită, dermatită atopică)	Diagnostic anterior de BPOC, bronșită cronică Expunere importantă: mare fumător, expunere la
Evoluția simptomelor	Fără agravare a simptomelor în timp, dar cu posibilă variație importantă sezonieră sau de la un an la altul Ameliorare spontană sau după bronhodilatator (minute) sau corticosteroid inhalator (săptămâni)	Agravare simptomatică progresivă (în ani) Efect limitat al bronhodilatatoarelor
Radiografie pulmonară	Normală	Hiperinflație severă

Prezența a minim trei criterii pentru una din boli și absența criteriilor pentru cealaltă susține diagnosticul primei boli. Prezența unui număr similar de criterii pentru ambele boli susține diagnosticul de ACOS

79. După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 217, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 218 DCI: COMBINAȚII (METOPROLOLUM + IVABRADINUM), cu următorul cuprins:

"DCI: Combinații (Metoprolol tartrat + Ivabradinum)

- Definiție afecțiune - angina pectorală cronică stabilă
- Criterii de includere: terapie de substituție pentru tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile la pacienți adulți cu ritm sinus normal, a căror afecțiune este deja controlată cu metoprolol și ivabradină administrate separat, în doze similare

- Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la alte beta-blocante (poate apărea sensibilitate încrucișată între beta-blocante)

- Bradicardie simptomatică

- Șoc cardiogen

- Sindromul sinusului bolnav (inclusiv bloc sino-atrial)

- Bloc AV de gradul 2 și 3

- Infarct miocardic acut sau pacienți cu suspiciune de infarct miocardic acut complicat cu bradicardie semnificativă, bloc cardiac de gradul 1, hipotensiune arterială sistolică (mai mică de 100 mmHg) și/sau insuficiență cardiacă severă

- Hipotensiune arterială severă (< 90/50 mmHg) sau simptomatică

- Insuficiență cardiacă instabilă sau acută

- Pacienți care urmează tratament inotrop intermitent cu agonști de receptori beta

- Pacienți dependenți de pacemaker (frecvența cardiacă impusă exclusiv de pacemaker)

- Angină pectorală instabilă

- Boală vasculară periferică severă

- Feocromocitom netratat

- Insuficiență hepatică severă

- Acidoză metabolică

- Asociere cu inhibitorii puternici ai citocromului P4503A4, cum sunt: antifungice de tip azolic (ketoconazol, itraconazol), antibiotice macrolide (claritromicină, eritromicină per os, josamicină, telitromicină), inhibitori de protează HIV (nelfinavir, ritonavir) și nefazodonă

- Asociere cu verapamil sau diltiazem, care sunt inhibitori moderați de CYP3A4 cu proprietăți de reducere a frecvenței cardiace

- Sarcină, alăptare și femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive adecvate

- **Tratament**

Doza recomandată este un comprimat de două ori pe zi, o dată dimineața și o dată seara.

Combinatia trebuie utilizată doar la pacienții a căror afecțiune este controlată cu doze stabile ale componentelor administrate concomitent, cu metoprolol administrat în doză optimă.

Se recomandă ca decizia de a modifica tratamentul să se bazeze pe datele disponibile provenind din măsurători în serie ale frecvenței cardiace, ECG și monitorizarea ambulatorie timp de 24 ore, iar modificarea să se realizeze utilizând componentele metoprolol și ivabradină administrate separat, asigurând pacientului o doză optimă de metoprolol și ivabradină. Dacă, în timpul tratamentului, frecvența cardiacă scade sub 50 bătăi/minut (bpm) în repaus sau pacientul prezintă simptome asociate bradicardiei, cum sunt: amețeli, fatigabilitate sau hipotensiune arterială, scăderea dozei trebuie realizată cu componentele metoprolol și ivabradină administrate separat, asigurând pacientului o doză optimă de metoprolol. După reducerea dozei, trebuie monitorizată frecvența cardiacă. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care persistă scăderea frecvenței cardiace sub 50 bpm sau simptomele de bradicardie, cu toate că doza a fost redusă.

Pacienți cu insuficiență renală: La pacienții cu insuficiență renală și clearance-ul creatininei mai mare de 15 ml/min nu este necesară ajustarea dozei. Trebuie administrat cu precauție la pacienții cu clearance-ul creatininei mai mic de 15 ml/min.

Pacienți cu insuficiență hepatică: poate fi administrat la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară. Se recomandă precauție atunci când se administrează la pacienți cu insuficiență hepatică moderată. Este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă

Vârstnici: poate fi administrat cu precauție la pacienții vârstnici

Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

- **Monitorizarea tratamentului**

Absența beneficiului în ceea ce privește rezultatele clinice la pacienții cu angină pectorală cronică stabilă; terapia este indicată numai pentru tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile deoarece ivabradina nu are beneficii în ceea ce privește evenimentele cardiovasculare (de exemplu, infarct miocardic sau deces de cauză cardiovasculară).

Măsurarea frecvenței cardiace: Dat fiind faptul că frecvența cardiacă poate fluctua considerabil în timp, atunci când se determină frecvența cardiacă în repaus, înaintea inițierii tratamentului cu ivabradină și pentru pacienții tratați cu ivabradină la care este necesară modificarea dozei, trebuie luate în considerare măsurarea în serie a frecvenței cardiace, ECG sau monitorizarea ambulatorie timp de 24 ore. Aceasta se aplică și pacienților cu frecvență cardiacă mică, în special atunci când frecvența cardiacă scade sub 50 bpm, sau după reducerea dozei.

Aritmiile cardiace: Ivabradina nu este eficace în tratamentul sau prevenția aritmiilor cardiace și, foarte probabil, își pierde eficacitatea atunci când se produce un episod de tahiaritmie (de exemplu: tahicardie ventriculară sau supraventriculară). Prin urmare, ivabradina nu se recomandă la pacienții cu fibrilație atrială sau alte aritmii cardiace care interferează cu funcția nodului sinusal. La pacienții tratați cu ivabradină, riscul de apariție a fibrilației atriale este crescut. Fibrilația atrială a fost mai frecventă la pacienții care utilizează concomitent amiodaronă sau antiaritmice potente de clasa I. Se recomandă monitorizarea clinică regulată a pacienților tratați cu ivabradină, pentru apariția fibrilației atriale (susținută sau paroxistică), inclusiv monitorizarea ECG, dacă este indicată clinic (de exemplu: în cazul agravării anginei pectorale, palpitațiilor, pulsului neregulat). Pacienții trebuie informați asupra semnelor și simptomelor de fibrilație atrială și trebuie sfătuiți să se adreseze medicului dacă acestea apar. Dacă fibrilația atrială apare în timpul tratamentului, raportul dintre beneficiile și riscurile continuării tratamentului cu ivabradină trebuie atent reevaluat. Pacienții cu insuficiență cardiacă cu defecte de conducere intraventriculară (bloc de ramură stângă, bloc de ramură dreaptă) și desincronizare ventriculară trebuie atent

monitorizați.

Tratamentul cu ivabradină nu trebuie inițiat la pacienții cu o frecvență cardiacă de repaus mai mică de 70 bpm. Dacă, în timpul tratamentului, frecvența cardiacă de repaus scade și se menține la valori sub 50 bpm sau dacă pacientul prezintă simptome de bradicardie, cum sunt: amețeli, fatigabilitate sau hipotensiune arterială, doza trebuie redusă treptat sau, în cazul în care scăderea frecvenței cardiace sub 50 bpm sau simptomele de bradicardie persistă, tratamentul trebuie oprit.

Asocierea cu blocante ale canalelor de calciu: Asocierea cu blocante ale canalelor de calciu care reduc frecvența cardiacă, de exemplu: verapamil sau diltiazem, este contraindicată. Nu există date de siguranță privind asocierea ivabradinei cu nitrați și blocante ale canalelor de calciu dihidropiridinice, cum este amlodipina. Eficacitatea suplimentară a ivabradinei în asociere cu blocante ale canalelor de calciu dihidropiridinice nu a fost încă stabilită.

Insuficiența cardiacă trebuie să fie stabilă înainte de a lua în considerare tratamentul cu ivabradină; trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă clasa IV NYHA, din cauza datelor limitate pentru această grupă de pacienți.

Nu este recomandată administrarea imediat după un accident vascular cerebral, deoarece nu există date disponibile pentru astfel de situații.

Până în prezent, nu există dovezi ale unui efect toxic al ivabradinei asupra retinei, dar efectele pe termen lung ale unui tratament de peste un an cu ivabradină asupra funcției retiniene nu sunt cunoscute încă. Tratamentul trebuie oprit dacă apare o deteriorare bruscă a funcției vizuale. Precauții speciale trebuie luate în cazul pacienților cu retinită pigmentară.

Precauții generale legate de tratamentul cu betablocante

- Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea cardiologie, medicină internă. Continuarea tratamentului se face de către medicul cardiolog, medicină internă sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie."
