

LISTA PROTOCOALELOR TERAPEUTICE ACTUALIZATE PRIN ORDINUL MS/CNAS NR 89/300/2018 DE MODIFICARE SI COMPLETARE A ANEXEI NR 1 LA ORDINUL MS/CNAS NR 1301/500/2008 CU MODIFICARILE SI COMPLETARILE ULTERIOARE

COD PROTOCOL	DENUMIRE	sublista/cod boala/cod P	continuare prescriere medic familie
A020E	PIOGLITAZONUM	C2 -P5	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
A022E	SITAGLIPTINUM	C2 -P5	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
A025E	COMBINAȚII (PIOGLITAZONUM + METFORMIN)	C2-P5	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
A028E	EXENATIDUM	C2-P5	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
A10BH03	SAXAGLIPTINUM	C2-P5	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
A10BX09	DAPAGLIFLOZINUM	C2-P5	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
A10BD07	COMBINAȚII (SITAGLIPTINUM + METFORMINUM)	C2-P5	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
A10BD10	COMBINAȚII (SAXAGLIPTINUM + METFORMINUM) - concentrația 2,5 mg/1000 mg	C2-P5	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative

A10BH02	VILDAGLIPTINUM	C2-P5	DA, doar medicii desemnati, conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
A10BX10	LIXISENATIDUM	C2-P5	DA, doar medicii desemnati, conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
J05AX66	OMBITASVIRUM+PARITAPREVIRUM+RITONAVIRUM+DASABUVIRUM	C1-G4, G7	NU
L01XC08	PANITUMUMABUM	C2-P3	NU
L01XE07	LAPATINIBUM	C2-P3	DA, doar medicii desemnati, conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
L014AE	FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ	C2-P6.20	NU
A10BD08	COMBINAȚII (VILDAGLIPTIN+METFORMIN)	C2-P5	DA, doar medicii desemnati, conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
A10BD21	COMBINAȚII (SAXAGLIPTIN+DAPAGLIFLOZINUM)	C2-P5	DA, doar medicii desemnati, conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative

Nota: protocoalele terapeutice ce nu au fost actualizate prin Ordinul MS/CNAS nr 89/300/2018 pot fi consultate pe site-ul CNAS in documentul "Lista protocoalelor terapeutice cu modificarile si completarile ulterioare- noiembrie 2017"

DCI: COMBINAȚII (SITAGLIPTINUM + METFORMINUM)

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Combinația (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 antihyperglicemic 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:

- a) de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;
- b) clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;
- c) prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului, și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.”

IV. Contraindicații

Combinația (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 competență în diabet iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

DCI COMBINAȚII (VILDAGLIPTIN+METFORMIN)

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Tratamentul diabetului zaharat de tip 2 la pacienții adulți (cu vârsta ≥ 18 ani) care:

1. nu pot obține un control glicemic suficient la doza maximă tolerată de metformina administrată oral în monoterapie sau care sunt tratați deja cu o asocieră de vildagliptin și metformina sub o formă de comprimate separate
2. în combinație cu o sulfoniluree (și anume terapie în combinație triplă) ca terapie adjuvantă la regimul alimentar și exercitiile fizice la pacienții controlați necorespunzător cu metformina și o sulfoniluree.
3. în terapie în combinație triplă cu insulina ca terapie adjuvantă la regimul alimentar și exercitiile fizice pentru a îmbunătăți controlul glicemic la pacienții la care utilizarea insulinei în doza stabilă asociată cu metformina administrată în monoterapie nu asigură un control glicemic adecvat.

II. Doze și mod de administrare

Adulți cu funcție renală normală (RFG ≥ 90 ml/min)

Pentru tratamentul hiperglicemiei doza combinației (Vildagliptin+Metformin) trebuie individualizată luând în considerare schema de tratament a pacientului, eficacitatea și tolerabilitatea, fără a depăși doza zilnică maximă recomandată de 100 mg vildagliptin. Tratamentul poate fi inițiat fie cu un comprimat de 50 mg/850 mg, fie 50 mg/1000 mg de două ori pe zi, un comprimat administrat dimineața și celălalt seara.

- Pentru pacienții controlați necorespunzător sub tratament cu doza maximă tolerată de metformină în monoterapie:

Doza inițială de combinație (Vildagliptin+Metformin) trebuie să asigure vildagliptin 50 mg de două ori pe zi (100 mg doză zilnică totală) plus doza de metformină deja administrată.

- Pentru pacienții care trec de la administrarea concomitentă de vildagliptin și metformin sub formă de comprimate separate:

Administrarea combinației (Vildagliptin+Metformin) trebuie inițiată cu doza de vildagliptin și metformină deja administrată.

- Pentru pacienții controlați necorespunzător cu combinația dintre metformină și o sulfoniluree:

Dozele de combinație (Vildagliptin+Metformin) trebuie să asigure vildagliptin 50 mg de două ori pe zi (100 mg doza zilnică totală) și o doză de metformină similară dozei deja administrate. Atunci când combinația (Vildagliptin+Metformin) se utilizează în asociere cu o sulfoniluree, poate fi avută în vedere o doză mai mică de sulfoniluree pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

- Pentru pacienții controlați necorespunzător cu combinația dintre insulină și doza maximă tolerată de metformină:

Doza de combinație (Vildagliptin+Metformin) trebuie să asigure 50 mg de două ori pe zi (100 mg doză zilnică totală) plus doza de metformină similară dozei deja administrate.

Grupurile speciale de pacienți

Vârstnici (≥ 65 ani)

Deoarece metformina se excretă pe cale renală, iar pacienții în vârstă au tendința de a avea funcția renală diminuată, pacienților în vârstă care utilizează combinația (Vildagliptin+Metformin) trebuie să li se monitorizeze periodic funcția renală.

Insuficiență renală

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu medicamente care conțin metformină și cel puțin anual după aceea. La pacienții cu risc crescut de evoluție ulterioară a insuficienței renale și la vârstnici, funcția renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu o dată la 3-6 luni.

Este de preferat ca doza zilnică maximă de metformină să fie împărțită în 2-3 doze pe zi. Înainte de a lua în considerare inițierea tratamentului cu metformină la pacienții cu RFG < 60 ml/min, trebuie evaluați factorii care pot crește riscul de acidoză lactică.

Dacă nu este disponibilă o concentrație adecvată din combinația (Vildagliptin+Metformin), în locul combinației în doză fixă trebuie utilizate

monocomponentele individuale.

GFR ml/min	Metformină	Vildagliptină
60-89	Doza maximă zilnică este de 3000 mg Poate fi avută în vedere reducerea dozei în asociere cu diminuarea funcției renale.	Fără ajustarea dozei. Doza maxima de 100 mg/zi
45-59	Doza maximă zilnică este de 2000 mg Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.	Doza zilnică maximă este de 50 mg.
30-44	Doza maximă zilnică este de 1000 mg. Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.	
<30	Metformina este contraindicată	

Insuficiență hepatică

Combinatia (Vildagliptin+Metformin nu trebuie utilizata la pacienți cu insuficiență hepatică, inclusiv la pacienții cu valori pre-tratament ale alanin aminotransferazei (ALT) sau aspartat aminotransferazei (AST) > 3x limita superioară a valorii normale (LSVN)

Copii și adolescenți

Combinatia (Vildagliptin+Metformin) nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți (< 18 ani). Siguranța și eficacitatea combinatiei (Vildagliptin+Metformin) la copii și adolescenți (< 18 ani) nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

III. Monitorizarea tratamentului

- a) de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;
- b) clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;
- c) prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului, și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.”

IV. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți
- Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică)
- Precomă diabetică
- Insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min)
- Condiții acute cu potențial de alterare a funcției renale, cum sunt:
 - deshidratare,
 - infecție severă,
 - șoc,
 - administrare intravasculară de substanțe de contrast iodate
- Boală acută sau cronică care poate provoca hipoxie tisulară, cum este:
 - insuficiența cardiacă sau respiratorie,
 - infarctul miocardic recent,
 - șocul.
- Insuficiență hepatică
- Intoxicație alcoolică acută, alcoolism
- Sarcină, Alăptare.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generalități

Combinatia vildagliptină+metformina nu este un substitut al insulinei la pacienții dependenți de insulină și nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1.

Acidoză lactică

Acidoza lactică, o complicație metabolică foarte rară, dar gravă, survine cel mai adesea în caz de deteriorare acută a funcției renale, de boală cardiorespiratorie sau sepsis. Acumularea de metformină survine la deteriorarea acută a funcției renale și crește riscul de acidoză lactică.

Administrarea medicamentelor care pot afecta în mod acut funcția renală (de exemplu antihipertensivele, diureticele și AINS) trebuie inițiată cu prudență la pacienții tratați cu metformină. Alți factori de risc pentru acidoză lactică sunt consumul de alcool etilic în exces, insuficiența hepatică, diabetul zaharat insuficient controlat, cetoza, repausul alimentar prelungit și orice afecțiuni asociate cu hipoxie, precum și utilizarea concomitentă de medicamente care pot cauza acidoză lactică.

Pacienții și/sau aparținătorii sau rudele acestora trebuie informați în privința riscului de acidoză lactică.

Administrarea de substanțe de contrast iodate

Administrarea intravasculară de substanțe de contrast iodate poate duce la nefropatie indusă de substanța de contrast, ceea ce determină acumularea de metformină și creșterea riscului de acidoză lactică. Administrarea metforminei trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă.

Funcția renală

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului și periodic după aceea. Metformina este contraindicată la pacienții cu RFG < 30 ml/min și administrarea acesteia trebuie întreruptă temporar în prezența afecțiunilor care influențează funcția renală.

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică, inclusiv cei cu valori pre-tratament ale ALT sau AST

> 3x LSVN nu trebuie tratați cu combinația vildagliptină+metformină.

Monitorizarea enzimelor hepatice

Testele funcției hepatice (TFH) trebuie efectuate înainte de inițierea tratamentului cu combinația vildagliptină+metformină pentru a cunoaște valorile inițiale ale pacienților. În timpul tratamentului cu combinația vildagliptină+metformină funcția hepatică trebuie monitorizată la intervale de trei luni în primul an și periodic după aceea. Pacienții la care apar valori crescute ale transaminazelor trebuie monitorizați printr-o a doua evaluare a funcției hepatice pentru a confirma rezultatul și trebuie urmăriți ulterior prin frecvente TFH până la revenirea la normal a valorii(lor) crescute. În cazul în care persistă o creștere a valorilor AST sau ALT de 3x LSVN sau mai mare sau la pacienții care dezvoltă semne sugestive de disfuncție hepatică, se întrerupe tratamentul.

Boli cutanate

Se recomandă monitorizarea bolilor cutanate, cum sunt pustulele sau ulcerația.

Pancreatită acută

Administrarea vildagliptin a fost asociată cu riscul apariției pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute.

Intervenții chirurgicale

Administrarea metforminei trebuie întreruptă la momentul intervenției chirurgicale, sub anestezie generală, spinală sau epidurală. Tratamentul poate fi reluat după cel puțin 48 ore de la intervenția chirurgicală sau la reînceperea hrănirii pe cale orală și cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă.

VI. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu combinația vildagliptină+metformină 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. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și conduc 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.

VIII. Prescriptori. Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați (medicină internă, medicină de familie) în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

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

- a) de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;
- b) clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;
- c) prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului, și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.”

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 plasmatiche 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 protocolului terapeutic iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

DCI: COMBINAȚII (SAXAGLIPTINUM + DAPAGLIFLOZINUM (concentrația 5 mg/10 mg)

I. Criterii de includere în tratamentul specific

Combi-nația saxagliptin și dapagliflozin într-un singur comprimat este indicat la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, cu diabet zaharat de tip 2:

- pentru îmbunătățirea controlului glicemic atunci când metformin și/sau sulfoniluree (SU) și unul din monocomponentele combinației (saxagliptin sau dapagliflozin) nu asigură un control adecvat al glicemiei,
- atunci când sunt deja tratați cu combinația liberă de dapagliflozin și saxagliptin.

II. Doze și mod de administrare

Doza recomandată este un comprimat cu 5 mg saxagliptin/10 mg dapagliflozin o dată pe zi. Atunci când este utilizat în asociere cu un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poate lua în considerare utilizarea unei doze mai mici de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul hipoglicemiei.

III. Monitorizarea tratamentului

- a) de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;
- b) clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;
- c) prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului, și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.”

IV. Contraindicații

Combi-nația saxagliptin și dapagliflozin într-un singur comprimat este contraindicată la pacienții cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți sau antecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor al dipeptidil peptidazei 4 (DPP4) sau inhibitor al co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2)

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale.

Combi-nația saxagliptin și dapagliflozin nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

Pancreatită acută:

Utilizarea inhibitorilor DPP4 a fost asociată cu un risc de dezvoltare a pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomele caracteristice pancreatitei acute;

Monitorizarea funcției renale

Eficacitatea dapagliflozin este dependentă de funcția renală. Se recomandă monitorizarea funcției renale, după cum urmează:

- Înainte de inițierea acestui medicament și apoi cel puțin o dată pe an
- Înainte de inițierea tratamentului concomitent cu medicamente care pot reduce funcția renală și ulterior periodic.
- În cazul pacienților cu funcție renală redusă aproape de insuficiență renală moderată, cel puțin de 2-4 ori pe an. Tratamentul cu această combinație- saxagliptin și

dapagliflozin, trebuie întrerupt dacă funcția renală scade sub CrCl < 60 ml/min sau RFG_e < 60 ml/min/1,73 m².

Utilizarea la pacienți cu risc de depleție volemică, hipotensiune arterială și/sau dezechilibre electrolitice

Din cauza mecanismului de acțiune al dapagliflozin, combinația- saxagliptin și dapagliflozin, crește diureza, efect asociat cu o reducere modestă a tensiunii arteriale

Nu se recomandă utilizarea acestui medicament la pacienți cu risc de depleție volemică (de exemplu, în tratament cu diuretice de ansă) sau care prezintă depleție volemică, de exemplu, din cauza unei afecțiuni acute (cum sunt afecțiuni acute gastrointestinale cu greață, vărsături sau diaree).

Utilizarea la pacienți cu insuficiență hepatică

Combinația- saxagliptin și dapagliflozin poate fi utilizat la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată trebuie evaluați înainte de inițierea tratamentului și în timpul tratamentului. Acest medicament nu este recomandat pentru utilizare la pacienți cu insuficiență hepatică severă

Cetoacidoza diabetică

Cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), inclusiv cazuri amenințătoare de viață, au fost raportate în studiile clinice și după punerea pe piață la pacienții aflați în timpul tratamentului cu inhibitori SGLT2, inclusiv dapagliflozin. Pacienții trebuie evaluați imediat pentru cetoacidoză dacă prezintă simptome, indiferent de concentrația glucozei în sânge.

VI. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu combinația saxagliptin și dapagliflozin 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 protocolului terapeutic iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

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 exercitiile 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 dimineata și 50 mg seara.

În condițiile asocierii cu o sulfoniluree doza este de 50 mg/zi administrată dimineata. 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

Vârstnici (≥ 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

- a) de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;
- b) clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;
- c) prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului, și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.”

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 ulcerația.

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, alți medici specialiști cu competența în diabet iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

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 orală triplă, în asociere cu metformin și o sulfoniluree atunci când doar acest tratament, împreună cu dieta și exercitiile fizice, nu asigură un control adecvat al glicemiei.

3. în terapie combinată, în asociere cu insulină și metformin, 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

- a) de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;
- b) clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;
- c) prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului, și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.”

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 competență în diabet în baza protocolului terapeutic iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

” 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, în 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 hipoglicemice 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

- a) de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;
- b) clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;
- c) prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului, și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.”

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 Clearance la Creatinina < 60 ml/min sau RFG < 60 ml/min/1,73 m², tratamentul cu dapagliflozin trebuie întrerupt.

Insuficiență 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 dapagliflozină 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 competență în diabet în baza protocolului terapeutic iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală

DCI LIXISENATIDUM

” 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 μg 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 μg Lixisenatida, o dată pe zi. Lixisenatida 20 μg 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. Monitorizarea și evaluarea eficienței terapiei se realizează după cum urmează:
 - a) de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;
 - b) clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;
 - c) prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului, și ulterior periodic, la 6 și 12 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-eficiența 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 agonștilor 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 agonștilor 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

5.Reacții alergice

Cele mai multe dintre aceste reacții adverse raportate (cum sunt reacțiile anafilactice, angioedemul și urticaria) au fost ușoare în severitate.

6.Frecvența cardiacă

A fost observată o creștere tranzitorie a frecvenței cardiace după administrarea a 20 μg 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. Intreruperea tratamentului: decizia de intrerupere 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 iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

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. Monitorizarea și evaluarea eficienței terapiei se realizează după cum urmează:

- a) de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;
- b) clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;
- c) prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului, și ulterior periodic, la 6 și 12 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 țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

4. După atingerea și menținerea țintelor 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 greutatei 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.

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 iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

DCI: SITAGLIPTINUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific

Tratamentul diabetului zaharat de tip 2:

- *sub formă de monoterapie la pacienți controlați inadecvat doar prin dietă și exercițiu fizic și pentru care metforminul nu poate fi utilizat datorită contraindicațiilor sau intoleranței;*

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

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

- *la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, în asociere cu 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:

- a) de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;
- b) clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;
- c) prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului, și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.

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

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 Combi-nație este de 30 mg/zi pioglitazonă plus 1700 mg/zi clorhidrat de metformină (această doză se obține cu un comprimat de Combi-nație 15 mg/850 mg, administrat de două ori pe zi). Înainte ca pacientului să i se administreze Combi-nația 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 Combi-nație.

2. Administrarea de Combi-nație 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. Monitorizarea și evaluarea eficienței terapiei se realizează după cum urmează:

- a) de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;
- b) clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;

- c) prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului, și ulterior periodic, la 6 și 12 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 iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

DCI: EXENATIDUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

A. Exenatida este indicată în tratamentul diabetului zaharat tip 2, la pacienții adulți cu vârsta peste 18 ani și peste, în asociere cu metformină și/sau cu derivați de sulfoniluree, la pacienții care nu au realizat control glicemic adecvat, în asociere cu alte medicamente hipoglicemizante, când terapia folosită, împreună cu dieta și exercițiul fizic nu asigură un bun control glicemic.

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. 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 μg exenatidă per doză, administrate de două ori pe zi (în continuare BID), timp de cel puțin o lună, pentru a îmbunătăți tolerabilitatea. Ulterior, doza de exenatidă poate fi crescută la 10 μg BID pentru forma cu administrare zilnică pentru a îmbunătăți și mai mult controlul glicemic.

- sau, în funcție de profilul pacientului, medicul poate opta pentru forma cu eliberare prelungită de 2 mg cu administrare săptămânală.

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 si varianta cu administrare saptamânală / eliberare prelungită a 2mg 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. Monitorizarea și evaluarea eficienței terapiei se realizează după cum urmează:

- a) de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;
- b) clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;
- c) prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului, și ulterior periodic, la 6 și 12 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 țăintelor 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 μg la 10 μg 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 înmonoterapie. 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 automonitorizată. 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

Tulburari gastro-intestinale. Reacția adversă cea mai frecvent raportată a fost greața.

Odată cu continuarea tratamentului, frecvența și severitatea tulburarilor 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 intrerupere 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 protocolului terapeutic iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

DCI: Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum + Dasabuvirum

I. PACIENTII CU FIBROZA 3 SAU 4 (CIROZA COMPENSATA)

1. Criterii de includere

- a) Pacienții cu F3 naivi (fără tratamente antivirale anterioare).
- b) Pacienții cu F3 experimentați la tratamentul cu interferon.
- c) Pacienții cu F4 (ciroză compensată Child Pugh ≤ 6) naivi
- d) Pacienții cu F4 (ciroză compensată Child-Pugh ≤ 6) experimentați la tratamentul cu interferon
- e) Pacienții cu coinfectie VHC-HIV (tratamentul va fi recomandat și monitorizat în centrele regionale HIV/SIDA de către medici specialiști boli infecțioase)
- f) Pacienții cu coinfectie VHC-VHB (datorită riscului de reactivare a infecției virale B în cursul terapiei, pacienții cu infecție cronică sau "oculta" VHB vor fi atent monitorizați în cursul terapiei cu OMV/PTV/R plus DSV și considerați pentru tratamentul concomitent al infecției virale B cu analogi nucleozidici, ETV sau TDF, în funcție de comportamentul viremic și biochimic (transaminaze).
- g) Pacienții cu hepatocarcinom (HCC)
 - pacienții cu HCC tratat curativ (ablație, rezecție, TACE/TARE sau transplant) vor primi tratament antiviral la minimum 6 luni post-ablație sau rezecție, și va fi precedat de o examinare CT sau RMN dinamică cu contrast de înaltă calitate pentru excluderea recidivei tumorale
 - pacienții cu HCC aflați pe lista de așteptare pentru transplant hepatic vor fi tratați antiviral în scopul completării terapiei și obținerii RVS înainte de transplant
- h) Pacienți cu afecțiuni maligne extrahepatice tratați curativ în stadii precoce, cu rata de recidivă redusă (conform literaturii de specialitate), după evaluare imagistică și acordul specialistului oncolog.

2. Evaluarea pre-terapeutică

A. Evaluări obligatorii

- a) Evaluarea fibrozei hepatice (în sistemul Metavir) se va efectua prin
 - Puncție biopsie hepatică (PBH) sau
 - Fibromax

Atunci când rezultatul evaluării prin Fibromax este discordant față de datele clinice, biologice, imagistice și endoscopice ale pacientului se va practica PBH.

Medicul prescriptor poate iniția tratamentul antiviral la pacienții cu fibroză severă (F4-ciroza hepatică compensată) atașând în documentul sursă (foaie de observație) și dosarul pacientului, toată documentația doveditoare a stadiului fibrozei (scor APRI, Fibroscan etc.) rezultatul investigațiilor imagistice (configurația, structura nodulară la ecografie sau CT, RMN) sau prezența hipertensiunii portale (ecografie: parametrii vasculari, splenomegalie; endoscopic: varice esofagiene/ gastrice, gastropatia portal hipertensivă),

Atunci când rezultatul evaluării prin Fibromax la pacienții naivi/ pretratați/ tratați anterior cu interferon este discordant față de datele din antecedente, medicul curant va documenta și va lua în calcul scorul Fibromax cel mai mare, în funcție de care va decide atitudinea terapeutică;

- b) Determinarea cantitativa a ARN-VHC (ARN VHC peste limita de detectie ≥ 15 UI/ml). Tratamentul este indicat indiferent de valoarea ARN VHC

B. Alte evaluari biologice si imagistice pe care medicul curant le considera necesare, fara a fi toate obligatorii, in vederea diagnosticul pozitiv si diferential si stadializarea afectiunii, cum ar fi:

- a) Transaminazele serice (ALT, AST)
- b) Hemograma
- c) Albumina serica
- d) Bilirubina
- e) Timpul de protrombina (INR)
- f) Alfa-fetoproteina; in cazul in care nivelul seric al AFP depaseste 50 ng/ml, se recomanda examen CT sau IRM abdomen cu substanta de contrast i.v. pentru excluderea hepatocarcinomului
- g) Creatinina serică;
- h) Ecografia abdominală (suspiciunea de HCC impune completarea investigatiei ecografice cu CT si/sau RMN cu substanță de contrast)
- i) Endoscopia digestiva superioară

Notă:

Investigatiile prevazute la lit a)-i) sunt obligatorii la pacienții cu ciroză (F4) pentru calcularea scorului Child-Pugh, evaluarea functiei renale, a riscului de sangerare variceala sau excluderea HCC și pentru monitorizare.

C. Evaluarea existentei co-infectiei cu VHB; testul de screening este AgHBs; in cazul pacientilor AgHBs pozitivi, investigatia va fi completata cu AgHBe/anti-HBe, ADN VHB si Ac anti-VHD IgG/totali

D. Evaluarea existentei co-infectiei HIV (anticorpi anti-HIV-dacă există suspiciunea); pacientii cu coinfectie VHC-HIV vor fi referati centrelor de boli infectioase HIV/SIDA pentru evaluare completa si decizie terapeutica

E. Inventarierea co-morbiditatilor extrahepatice (pulmonare, cardiace, renale etc.)— medicul curant gastroenterolog sau specialist in boli infectioase va solicita acordul (referat medic specialist/scrisoare medicala/ consult interdisciplinar in foaia de observatie) și/sau revizuirea medicatiei aferente comorbiditatilor identificate, medicului de specialitate ce trateaza afectiunile asociate, inainte de initierea terapiei antivirale, precum si pe parcursul monitorizarii terapiei antivirale, daca este cazul

F. Evaluarea si inregistrarea corecta si completa a medicamentelor utilizate de pacient in vederea evitarii contraindicatiilor sau interactiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului si site-urile dedicate)

3. Criterii de excludere/contraindicații

a) Ciroza hepatică decompensată (definită prin scorul Child-Pugh > 6 puncte sau prezenta complicațiilor: ascită sau/si hidrotorax, peritonită bacteriană spontană, sindrom hepato-renal, hemoragie digestivă, encefalopatie hepatică – documentate medical, în prezent sau în antecedente)

b) Cancerul hepatic fără indicație terapeutică cu potențial curativ (transplant, rezecție, ablație) și hepatocarcinomul tratat prin rezecție, ablație sau TACE/TARE la mai puțin de 6 luni post-procedură sau în prezenta criteriilor imagistice (CT/RMN) care demonstrează răspuns incomplet sau recidivă post-procedură

c) Afecțiuni maligne extrahepatice care nu beneficiază de tratament cu potențial curativ

d) Contraindicațiile medicamentoase: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului DCI Combinații (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) și DCI Dasabuvirum

4. Tratament

DCI Combinații (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) 2 cpr dimineața
DCI Dasabuvirum 1 cpr. dimineața și 1 cpr seara,

5. Durata tratamentului : 12 săptămâni

6. Monitorizarea tratamentului

Evaluarea răspunsului la sfârșitul terapiei : ALT, AST, scorul Child (F4). ARN VHC la sfârșitul celei de a 12-a săptămâni de tratament

Evaluarea răspunsului virusologic sustinut (RVS) : ARN VHC la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

Pacienții cu ciroză (F4) vor fi monitorizați la fiecare 6 luni pentru diagnosticul eventual al decompensării, evaluarea riscului de sîngerare variceală, dezvoltarea HCC.

7. Criterii de evaluare a rezultatului terapiei

a) Răspuns viral sustinut (RVS): ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului și la 12 săptămâni de la încheierea acestuia

b) Răspuns tardiv: ARN-VHC detectabil la sfârșitul tratamentului cu valori sub <15UI/ml dar nedetectabil la 12 săptămâni de la încheierea tratamentului.

c) Lipsa de răspuns: ARN-VHC detectabil cu valori peste 15 UI/ml la sfârșitul tratamentului; *În acest caz nu mai este necesară determinarea viremiei la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

d) Recadere: ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului și detectabil la 12 sapt. de la încheierea acestuia, indiferent de valoarea ARN-VHC

8. Prescripții

Medicii specialiști în gastroenterologie și medicii specialiști în boli infecțioase din centrele: București, Brașov, Cluj, Constanța, Craiova, Galați, Iași, Oradea, Sibiu, Targu Mureș, Timișoara.

II. Pacienții cu hepatită cronică virală C stadiul F2

1. Criterii de includere:

Pacienții cu F2 naivi și experimentați terapeutic și următoarele afecțiuni asociate/concomitente:

- a) crioglobulinemie mixta
- b) boala renala asociata infectiei VHC (glomerulo-nefrita membrano-proliferativa)
- c) limfom cu celule B non-Hodgkin la care prin tratamentul curativ standard se poate inregistra o exacerbare a replicării virale C
- d) hemofilie
- e) talasemie majoră
- f) hepatocarcinom - pacientii pot fi tratati daca au indicatie de transplant hepatic sau HCC a fost tratat prin rezecție, ablație sau TACE/TARE fără semne de recurență (CT/IRM cu substanță de contrast) la 6 luni de la procedură

2. Evaluarea preterapeutică

A. Evaluari obligatorii

a) Evaluarea fibrozei hepatice (in sistemul Metavir) se va efectua prin

- Punctie biopsie hepatica (PBH) sau
- Fibromax

b) Determinarea cantitativa a ARN-VHC pentru a documenta ca pacientul este viremic (ARN VHC peste limita de detectie), efectuata prin tehnici cu LLD \geq 15UI/ml; tratamentul este indicat indiferent de valoarea ARN VHC

B. Alte evaluari biologice si imagistice pe care medicul curant le considera necesare, fara a fi toate obligatorii, in vederea diagnosticul pozitiv si diferential si stadializarea afectiunii, cum ar fi :

a) Transaminazele serice (ALT, AST);

b) Hemograma

c) Teste functionale hepatice: albumina, bilirubina, GGT, fosfataza alcalina

d) Alfa-fetoproteina; in cazul in care nivelul seric al AFP depaseste 50 ng/ml, se recomanda examen CT sau IRM abdomen cu substanta de contrast i.v. pentru excluderea hepatocarcinomului

e) Creatinina serică;

f) Ecografie abdominala

g) Timpul de protrombina (INR)

C. Evaluarea existentei co-infectiei HIV (anticorpi anti-HIV- dacă există suspiciunea) ; pacientii cu coinfectie VHC-HIV vor fi referati centrelor de boli infectioase HIV/SIDA pentru evaluare completa si decizie terapeutica

D. Evaluarea existenței co-infectiei cu VHB; testul de screening este AgHBs; in cazul pacientilor AgHBs pozitivi, investigatia va fi completata cu AgHBe/anti-HBe, ADN VHB si Ac anti-VHD IgG/totali

E. Inventarierea altor co-morbiditati extrahepatice decat cele mentionate la pct 1 litera

a)-e) (pulmonare, cardiace, renale, etc.) medicul curant gastroenterolog sau specialist in boli infectioase va solicita acordul (referat medic specialist/scrisoare medicala/ consult interdisciplinar în foaia de observatie) si/sau revizuirea medicatiei aferente comorbiditatilor identificate, medicului de specialitate ce trateaza afectiunile asociate, inainte de initierea terapiei antivirale, precum si pe parcursul monitorizarii terapiei antivirale, daca este cazul

F. Evaluarea si inregistrarea corecta si completa a medicamentelor utilizate de pacient in vederea evitarii contraindicatiilor sau interactiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului si site-urile dedicate)

3. Criterii de excludere/contraindicații

- a) Cancerul hepatic fara indicatie terapeutica cu potential curativ (transplant, rezectie, ablatie) si hepatocarcinomul tratat prin rezectie, ablatie sau TACE/TARE la mai puțin de 6 luni post-procedura sau in prezenta criteriilor imagistice (CT/RMN) care demonstreaza raspuns incomplet sau recidiva post-procedura
- b) Afecțiuni maligne extrahepatice care nu beneficiaza de tratament cu potential curativ
- c) Contraindicațiile medicamentoase: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului DCI Combinații (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) și DCI Dasabuvirum

4. Tratament

DCI Combinații (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) 2 cpr dimineata
DCI Dasabuvirum 1 cpr. dimineata și 1 cpr seara,

5. Durata tratamentului : 12 săptămâni

6. Monitorizarea tratamentului

Se va face în colaborare cu medicii specialiști care au stabilit diagnosticul afecțiunii asociate, având în vedere contraindicațiile și interacțiunile medicamentoase potientiale

Evaluarea raspunsului la sfarsitul terapiei : ALT, AST, ARN VHC la sfarsitul celei de a 12-a saptamani de tratament

Evaluarea raspunsului virusologic sustinut (RVS) : ARN VHC la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

7. Criterii de evaluare a rezultatului terapiei

a) Raspuns viral sustinut (RVS): ARN-VHC nedectabil la sfarsitul tratamentului si la 12 saptamani de la incheierea acestuia

b) Raspuns tardiv: ARN-VHC detectabil la sfarsitul tratamentului cu valori sub <15UI/ml dar nedectabil la 12 saptamani de la incheierea tratamentului.

c) Lipsa de raspuns: ARN-VHC detectabil cu valori peste 15 UI/ml la sfarsitul tratamentului ; In acest caz nu mai este necesara determinarea viremiei la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

d) Recadere: ARN-VHC nedectabil la sfarsitul tratamentului si detectabil la 12 sapt. de la incheierea acestuia, indiferent de valoarea ARN-VHC

8. Prescriptori

Medicii specialiști în gastroenterologie și medicii specialiști în boli infecțioase din centrele: Bucuresti, Brasov, Cluj, Constanta, Craiova, Galati, Iasi, Oradea, Sibiu, Targu Mures, Timisoara in colaborare cu medicul de specialitate ce are in evidenta pacientul .

III. Personalul medical

1. Criterii de includere

Personalul medical: medici, asistente medicale, infirmiere, paramedici care prin activitatea lor (proceduri diagnostice, terapeutice, chirurgicale) riscă să transmită infecția cu virus C pacienților pe care îi au în îngrijire, indiferent de stadiul fibrozei: F0, F1, F2, F3, F4 (ciroze compensate).

2. Evaluare preterapeutică

A. Evaluări obligatorii

a) Evaluarea fibrozei hepatice (în sistemul Metavir) se va efectua prin

- Puncție biopsie hepatică (PBH) sau
- Fibromax

b) Determinarea cantitativă a ARN-VHC pentru a documenta ca pacientul este viremic (ARN VHC peste limita de detecție), efectuată prin tehnici cu LLD ≥ 15 UI/ml; tratamentul este indicat indiferent de valoarea ARN VHC

B. Alte evaluări biologice și imagistice (investigațiile prevăzute la lit a)-i) sunt obligatorii la pacienții cu ciroză (F4) pentru calcularea scorului Child-Pugh, evaluarea funcției renale, a riscului de sangerare variceală sau excluderea HCC și pentru monitorizare) pe care medicul curant le consideră necesare, fără a fi toate obligatorii, în vederea diagnosticului pozitiv și diferențial și stadializarea afecțiunii, cum ar fi:

a) Transaminazele serice (ALT, AST);

b) Hemograma

c) Albumina serică

d) Bilirubina

e) Timpul de protrombină (INR)

f) Alfa-fetoproteina; în cazul în care nivelul seric al AFP depășește 50 ng/ml, se recomandă examen CT sau IRM abdomen cu substanță de contrast i.v. pentru excluderea hepatocarcinomului

g) Creatinina serică;

h) Ecografia abdominală (suspiciunea de HCC impune completarea investigației ecografice cu CT și/sau RMN cu substanță de contrast)

i) Endoscopia digestivă superioară la pacienții cu F3-F4

C. Evaluarea existenței co-infecției cu VHB; testul de screening este AgHBs; în cazul pacienților AgHBs pozitivi, investigația va fi completată cu AgHBe/anti-HBe, ADN VHB și Ac anti-VHD IgG/totali

D. Evaluarea existenței co-infecției HIV (anticorpi anti-HIV- dacă există suspiciunea); pacienții cu coinfecție VHC-HIV vor fi referați centrelor de boli infecțioase HIV/SIDA pentru evaluare completă și decizie terapeutică

E. Inventarierea co-morbidităților extrahepatice (pulmonare, cardiace, renale, etc.) medicul curant gastroenterolog sau specialist în boli infecțioase va solicita acordul (referat medic specialist/scrisoare medicală/consult interdisciplinar în foaia de observație) și/sau revizuirea medicației aferente comorbidităților identificate, medicului de specialitate ce tratează afecțiunile asociate, înainte de inițierea terapiei antivirale, precum și pe parcursul monitorizării terapiei antivirale, dacă este cazul

F. Evaluarea și înregistrarea corectă și completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicațiilor sau interacțiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului și site-urile dedicate)

3. Criterii de excludere/contraindicații

a) Ciroza hepatică decompensată (definită prin scorul Child-Pugh > 6 puncte sau prezența complicațiilor: ascită sau/si hidrotorax, peritonită bacteriană spontană, sindrom hepato-renal, hemoragie digestivă, encefalopatie hepatică – documentate medical, în prezent sau în antecedente)

b) Cancerul hepatic fără indicație terapeutică cu potențial curativ (transplant, rezecție, ablație) și hepatocarcinomul tratat prin rezecție, ablație sau TACE/TARE la mai puțin de 6 luni post-procedură sau în prezența criteriilor imagistice (CT/RMN) care demonstrează răspuns incomplet sau recidivă post-procedură

c) Afecțiuni maligne extrahepatice care nu beneficiază de tratament cu potențial curativ

d) Contraindicațiile medicamentoase: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului DCI Combinații (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) și DCI Dasabuvirum

4. Tratament

DCI Combinații (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) 2 cpr dimineața

DCI Dasabuvirum 1 cpr. dimineața și 1 cpr seara,

5. Durata tratamentului : 12 săptămâni

6. Monitorizarea tratamentului

Evaluarea răspunsului la sfârșitul terapiei : ALT, AST, scorul Child (F4). ARN VHC la sfârșitul celei de a 12-a săptămâni de tratament

Evaluarea răspunsului virusologic sustinut (RVS) : ARN VHC la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

Pacienții cu ciroză (F4) vor fi monitorizați la fiecare 6 luni pentru diagnosticul eventual al decompensării, evaluarea riscului de sîngerare variceală, dezvoltarea HCC

7. Criterii de evaluare a rezultatului terapiei

a) Răspuns viral sustinut (RVS): ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului și la 12 săptămâni de la încheierea acestuia

b) Răspuns tardiv: ARN-VHC detectabil la sfârșitul tratamentului cu valori sub <15UI/ml dar nedetectabil la 12 săptămâni de la încheierea tratamentului.

c) Lipsa de răspuns: ARN-VHC detectabil cu valori peste 15 UI/ml la sfârșitul tratamentului ; În acest caz nu mai este necesară determinarea viremiei la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

d) Recădere: ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului și detectabil la 12 sapt. de la încheierea acestuia, indiferent de valoarea ARN-VHC

8. Prescriptori

Medicii specialiști în gastroenterologie și medicii specialiști în boli infecțioase din centrele: București, Brașov, Cluj, Constanța, Craiova, Galați, Iași, Oradea, Sibiu, Targu Mureș, Timișoara.

IV. Pacienți cu insuficiență renală cronică

1. Criterii de includere

Pacienții aflați în dializă cronică, pacienții cu insuficiență renală severă (rata de filtrare glomerulară <30 ml/min la 1,73 m², creatinina mai mare de 2mg/dL), cu fibroza F2-F3-F4 (ciroza compensată)

2. Evaluarea pre-terapeutică

A. Evaluări obligatorii

- a) Evaluarea fibrozei hepatice (în sistemul Metavir) se va efectua prin
 - Punctie biopsie hepatică (PBH) sau
 - Fibromax

Atunci când rezultatul evaluării prin Fibromax este discordant față de datele clinice, biologice, imagistice și endoscopice ale pacientului se va practica PBH.

Medicul prescriptor poate iniția tratamentul antiviral la pacienții cu fibroză severă (F4-ciroza hepatică compensată) atașând în documentul sursă (foaie de observație) și dosarul pacientului, toată documentația doveditoare a fibrozei avansate (scor APRI, Fibroscan etc.) rezultatul investigațiilor imagistice (configurația, structura nodulară la ecografie sau CT, RMN) sau prezența hipertensiunii portale (ecografie: parametrii vasculari, splenomegalie; endoscopic: varice esofagiene/ gastrice, gastropatia portal hipertensivă)

- b) Determinarea cantitativă a ARN-VHC pentru a documenta ca pacientul este viremic (ARN VHC peste limita de detecție), efectuată prin tehnici cu LLD ≥ 15 UI/ml; tratamentul este indicat indiferent de valoarea ARN VHC.

B. Alte evaluări biologice și imagistice (investigațiile prevăzute la lit. a)-i) sunt obligatorii la pacienții cu ciroză (F4) pentru calcularea scorului Child-Pugh, evaluarea funcției renale, a riscului de sangerare variceală sau excluderea HCC și pentru monitorizare) pe care medicul curant le consideră necesare, fără a fi toate obligatorii, în vederea diagnosticului pozitiv și diferențial și stadializarea afecțiunii, cum ar fi:

- a) Transaminazele serice (ALT, AST);
 - b) Hemograma
 - c) Albumina serică –
 - d) Bilirubina –
 - e) Timpul de protrombina (INR) –
 - f) Alfa-fetoproteina; în cazul în care nivelul seric al AFP depășește 50 ng/ml, se recomandă examen CT sau IRM abdomen cu substanță de contrast i.v. pentru excluderea hepatocarcinomului
 - g) Creatinina serică;
 - h) Ecografia abdominală (suspiciunea de HCC impune completarea investigației ecografice cu CT și/sau RMN cu substanță de contrast)
 - i) Endoscopia digestivă superioară la pacienții cu F3-F4
- C) Evaluarea existenței co-infecției cu VHB; testul de screening este AgHBs; în cazul pacienților AgHBs pozitivi, investigația va fi completată cu AgHBe/anti-HBe, ADN VHB și Ac anti-VHD IgG/totali
- D) Evaluarea existenței co-infecției HIV (anticorpi anti-HIV-când există suspiciunea); pacienții cu coinfecție VHC-HIV vor fi referați centrelor de boli infecțioase HIV/SIDA pentru evaluare completă și decizie terapeutică

E. Inventarierea altor co-morbiditatilor extrahepatice decat insuficienta renala cronica (pulmonare, cardiace, etc.) medicul curant gastroenterolog sau specialist in boli infectioase va solicita acordul (referat medic specialist/scrisoare medicala/ consult interdisciplinar in foaia de observatie) și/sau revizuirea medicatiei aferente comorbiditatilor identificate, medicului de specialitate ce trateaza afectiunile asociate, inainte de initierea terapiei antivirale, precum si pe parcursul monitorizarii terapiei antivirale, daca este cazul

F. Evaluarea si inregistrarea corecta si completa a medicamentelor utilizate de pacient in vederea evitarii contraindicatiilor sau interactiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului si site-urile dedicate)

3. Criterii de excludere/contraindicații

a) Ciroza hepatica decompensata (definita prin scorul Child-Pugh > 6 puncte sau prezenta complicatiilor: ascita sau/si hidrotorax, peritonita bacteriana spontana, sindrom hepato-renal, hemoragie digestiva, encefalopatie hepatică – documentate medical, in prezent sau in antecedente)

b) Cancerul hepatic fara indicatie terapeutica cu potential curativ (transplant, rezectie, ablatie) si hepatocarcinomul tratat prin rezectie, ablatie sau TACE/TARE la mai puțin de 6 luni post-procedura sau in prezenta criteriilor imagistice (CT/RMN) care demonstreaza raspuns incomplet sau recidiva postprocedura

c) Afectiuni maligne extrahepatice care nu beneficiaza de tratament cu potential curativ

d) Contraindicațiile medicamentoase: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului DCI Combinații (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) și DCI Dasabuvirum

4. Tratament

DCI Combinații (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) 2 cpr dimineata DCI Dasabuvirum 1 cpr. dimineța și 1 cpr seara,

5. Durata tratamentului : 12 săptămâni

6. Monitorizarea tratamentului

Evaluarea raspunsului la sfarsitul terapiei : ALT, AST, scorul Child (F4). ARN VHC la sfarsitul celei de a 12-a saptamani de tratament

Evaluarea raspunsului virusologic sustinut (RVS) : ARN VHC la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

Pacientii cu ciroză (F4) vor fi monitorizati la fiecare 6 luni pentru diagnosticul eventual al decompensarii, evaluarea riscului de sîngerare variceala, dezvoltarea HCC.

7. Criterii de evaluare a rezultatului terapiei

a) Raspuns viral sustinut (RVS): ARN-VHC nedectabil la sfarsitul tratamentului si la 12 saptamani de la incheierea acestuia

b) Raspuns tardiv: ARN-VHC detectabil la sfarsitul tratamentului cu valori sub <15UI/ml dar nedectabil la 12 saptamani de la incheierea tratamentului.

c) Lipsa de raspuns: ARN-VHC detectabil cu valori peste 15 UI/ml la sfarsitul tratamentului ; In acest caz nu mai este necesara determinarea viremiei la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

d) Recadere: ARN-VHC nedectabil la sfarsitul tratamentului si detectabil la 12 sapt. de la incheierea acestuia, indiferent de valoarea ARN-VHC

8. Prescriptori

Medicii specialiști în gastroenterologie și medicii specialiști în boli infecțioase din centrele: Bucuresti, Brasov, Cluj, Constanta, Craiova, Galati, Iasi, Oradea, Sibiu, Targu Mures, Timisoara. în colaborare cu medicul specialist nefrolog care are în evidență pacientul.”

DCI: PANITUMUMABUM

I. 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):

1. în cadrul tratamentului de primă linie în asociere cu FOLFOX sau FOLFIRI
2. în cadrul tratamentului de linia a doua în asociere cu FOLFIRI la pacienții la care s-a administrat în cadrul tratamentului de primă linie chimioterapie pe baza de fluoropirimidine (excluzând irinotecan și inhibitori EGFR).
3. ca monoterapie, după eșecul schemelor de tratament chimioterapic conținând fluoropirimidină, oxaliplatină și irinotecan.

II. 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 (KRAS și NRAS) 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 $\geq 1,5 \times 10^9/L$
- numărul de trombocite $\geq 100 \times 10^9/L$
- aspartat aminotransferază (AST) $\leq 3 \times$ limita superioară a valorilor normale (iar în cazul prezenței metastazelor hepatice, $AST \leq 5 \times$ limita superioară a valorilor normale)
- alanin-aminotransferază (ALT) $\leq 3 \times$ limita superioară a valorilor normale (iar în cazul prezenței metastazelor hepatice, $ALT \leq 5 \times$ 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: valori controlabile prin tratament specific pentru a fi inclus în tratament

III. Criterii de excludere:

1. hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți
2. pacienți cu neoplasm colorectal metastatic și gena RAS mutantă sau la care status-ul genei RAS este necunoscut
3. pneumonită interstițială
4. fibroză pulmonară
5. metastaze la nivelul sistemului nervos central necontrolate terapeutic
6. 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:
7. radioterapie administrată în urmă cu 14 zile
 8. persistența toxicităților determinate de administrarea radioterapiei
 9. hipersensibilitate la medicația ce conține platină sau la 5 fluorouracil, sau la leucovorină
 10. infecție prezentă ce necesită tratament sistemic sau orice infecție necontrolată în urmă cu 14 zile
 11. boli cardiovasculare semnificative (infarct miocardic, angină instabilă, insuficiență cardiacă congestivă, aritmie cardiacă severă, necontrolată) în urmă cu 1 an
 12. boală inflamatorie intestinală activă, sau alte afecțiuni intestinale care determină diaree cronică (diaree de grad >2 conform CTCAE versiunea 3)
 13. tratamentul unei infecții sistemice, în ultimele 14 zile
 14. afecțiuni care cresc riscul de toxicitate (de exemplu deficiența de dihidropirimidine, ascită semnificativă, pleurezie semnificativă, sindromul Gilbert)
 15. neuropatie periferică senzorială cu afectare funcțională de grad >3 conform CTCAE versiunea 3, indiferent de cauză
 16. intervenție chirurgicală majoră (ce necesită anestezie) în ultima lună, sau intervenție chirurgicală minoră în ultimele 14 zile
 17. persistența toxicității post intervenție chirurgicală
 18. sarcină / alăptare.

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 injectare 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 hipomagnezemie 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.

IV. 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 economii bugetare conform raportului de evaluare a tehnologiilor medicale este cea dintre concentrația de 100 mg și cea de 400 mg.

Pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 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.

V. 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:

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 doza inițială
		nu este recuperat	se întrerupe administrarea
La a doua apariție	întrerupeți 1 sau 2 doze	ameliorat(< gradul 3)	se continuă perfuzia cu 80% din doza inițială
		nu este recuperat	se întrerupe administrarea
La a treia apariție	întrerupeți 1 sau 2 doze	ameliorat (< gradul 3)	se continua perfuzia cu 60% din doza inițială
		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 pana la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

VI. Monitorizarea tratamentului.

Pacienții vor fi monitorizați:

o imagistic prin ex CT / RMN

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 hipomagnezemiei, 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)

VII. Prescriptori.

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

DCI: LAPATINIBUM

- I. **Definiția afecțiunii** – Neoplasm mamar
- II. **Stadializarea Neoplasmului mamar** – stadiul IV (metastatic - conform clasificării TNM), boala inoperabila sau boala recidivata loco-regional.
- III. **Indicatiile tratamentului cu lapatinib în neoplasmul glandei mamare:**

Lapatinib este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar, ale căror tumori exprimă HER2 (ErbB2) în exces* (supraexpresie HER2), în următoarele situații:

- în asociere cu capecitabina, la pacienții cu neoplasm mamar avansat sau metastatic, progresiv în urma unor terapii anterioare, care trebuie să fi inclus antracicline și taxani și terapie cu trastuzumab, în context metastatic.
- pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar, ale căror tumori exprimă HER2 (ErbB2) în exces asociat cu un inhibitor de aromatază pentru femeile cu boală metastatică și receptori hormonali prezenți (receptori de estrogen [ER] și/sau de progesteron [PgR]), aflate în postmenopauză, pentru care chimioterapia nu este indicată în prezent.

** Tumorile care exprimă HER2 (ErbB2) în exces sunt definite de scorul 3+, determinat imunohistochimic (IHC), sau de amplificarea genică evaluată prin tehnici moleculare de hibridizare: CISH / FISH / SISH. Statusul HER2 trebuie determinat prin aceste metode precise și validate.*

IV. **Criterii de includere:**

- Paciente aflate în post-menopauză, cu boala care prezintă receptori hormonali pozitivi (estrogenici și/sau progesteronici) și care nu au primit tratament anterior pentru boala metastatică - indicația de prima linie în asociere cu inhibitor de aromataza,
- paciente tratate anterior cu trastuzumab și chimioterapie (cel puțin taxani și antracicline) – indicația de tratament, ulterioara liniei 1, în asociere cu capecitabina.
- neoplasm al glandei mamare metastatic, inoperabil sau recidivat loco-regional cu supraexpresie HER2 (vezi mai sus definiția)
- leziuni măsurabile sau nu, conform criteriilor RECIST,
- pentru indicația de asociere cu inhibitori de aromataza, la paciente netratate anterior, instituirea tratamentului cu lapatinib este permisă numai dacă terapia **adjuvantă** cu inhibitori de aromataza a încetat cu cel puțin 1 an înainte; de asemenea, pentru aceeași indicație, instituirea tratamentului cu lapatinib este permisă numai dacă terapia adjuvantă cu trastuzumab a încetat cu cel puțin 1 an înainte

- fracția de ejeție cardiacă în intervalul valorilor normale, măsurată prin ecocardiografie (ECHO sau MUGA),
- status de performanță ECOG 0-2.

V. Criterii de excludere:

- insuficiență cardiacă simptomatică,
 - reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacțiilor adverse apărute în timpul tratamentului.
- * terapia cu bifosfonați pentru metastazele osoase este permisă

Atenționări:

Au fost raportate:

- scăderea FEVS care semnifică toxicitate cardiacă; nu s-a efectuat studii specifice pentru evaluarea potențialului lapatinibului 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 (purătorii 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 formă 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

VI. Tratament

Doza recomandată și mod de administrare în asocierea Lapatinibum + inhibitor de

aromatază sau capecitabină:

Doza recomandată de Lapatinib este cuprinsă în intervalul 1250 - 1500 mg/zi în funcție de linia de tratament pentru care este folosit, conform RCP-ului produsului.

Doza recomandată de capecitabină este de 2000 mg/m² și zi, administrată în 2 prize, la 12 ore distanță, în zilele 1-14 dintr-un ciclu de 21 de zile. Capecitabina trebuie administrată în timpul mesei sau în primele 30 de minute după masă.

Pentru inhibitorul de aromatază trebuie consultate informațiile complete de prescriere.

Doza zilnică de Lapatinib 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 adolescenții: 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 (*la latitudinea medicului curant*):

- simptome asociate unei scăderi a FEVS, de gradul 3 NCI CTCAE sau mai mare, sau dacă FEVS scade sub limita inferioară a normalului; după cel puțin 2 săptămâni, dacă FEVS revine la normal iar pacientul este asimptomatic, se poate relua administrarea tratamentului, în doză mai mică;
- 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 se face când toxicitatea se ameliorează până la grad 1 sau mai mic; dacă toxicitatea re apare, se reduce doza;
- dacă 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.

VII. Monitorizarea tratamentului

- imagistic - evaluarea prin examen CT / RMN / PET-CT;

- înainte de începerea tratamentului și apoi periodic – 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 FEVs;
- identificarea modificărilor concentrațiilor plasmatice ale electroliților (de exemplu calciu, magneziu).

VIII. Prescriptori

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

DCI: FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ

Indicații terapeutice:

Fibroza pulmonară idiopatică 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, în tratamentul cu medicație antifibrotică:

a) criteriile de includere tratament cu nintedanibum:

1. Adult, cu fibroză pulmonară idiopatică în toate stadiile
2. Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică (conform paragrafului diagnostic), realizat cu maxim 5 ani în urmă
3. Absența altei cauze de boală pulmonară interstițială pe baza criteriilor anamnestice, clinice și a unei baterii minimale de teste imunologice (factor reumatoid, anticorp antinuclear, anticorpi antiptid ciclic citrulinat)
4. Evaluare funcțională respiratorie având următoarele caracteristici (toate prezente)
 - Capacitate vitală forțată > 50% din valoarea prezisă
 - Factor de transfer prin membrana alveolocapilară (DLco) corectat pentru valoarea hemoglobinei cuprins între 30 și 79% din valoarea prezisă
 - Indice de permeabilitate bronșică (VEMS/CVF) mai mare decât limita inferioară a normalului

b) criteriile de includere tratament cu pirfenidonum:

1. Adult, cu fibroză pulmonară idiopatică ușoară sau moderată
2. Nefumător sau sevrat de fumat de cel puțin 3 luni
3. Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică (conform paragrafului diagnostic), realizat cu maxim 5 ani în urmă
4. Absența altei cauze de boală pulmonară interstițială pe baza criteriilor anamnestice, clinice și a unei baterii minimale de teste imunologice (factor reumatoid, anticorp antinuclear, anticorpi antiptid ciclic citrulinat)
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) mai mare decât limita inferioară a normalului

Criterii de excludere, tratament cu medicație antifibrotică:

a) criterii de excludere tratament cu nintedanibum

1. Intoleranță la nintedanibum sau excipienți, arahide sau soia
2. Sarcina în evoluție sau alăptare; persoanele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepție eficient.
3. Insuficiența hepatică moderată sau severă (Clasa Child-Pugh B, C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N)
4. Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau boală renală terminală care necesită dializă
5. Utilizare concomitentă cu ketoconazol, eritromicina, ciclosporina

b) criterii de excludere tratament cu pirfenidonum

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-Pugh C) sau anomalii biologice hepatice (bilirubina totală > x 1 N, ALAT sau ASAT > 3 X N, fosfataza alcalină > x 2,5 N)
4. Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau boală renală terminală care necesită dializă
5. Utilizare concomitentă cu fluvoxamină

Tratament:

Alegerea medicației antifibrotice se va face ținând seama de foma de boală, criteriile de excludere și contraindicațiile fiecărui produs.

a) tratament cu nintedanibum:

Doze: Doza uzuală este de 1 cp a 150 mg de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore, fără necesitatea titrării dozei la inițierea tratamentului. Capsulele trebuie administrate cu alimente, înghițite întregi, cu apă, și nu trebuie mestecate sau zdrobite. Doza zilnică de 100 mg de două ori pe zi este recomandată a fi utilizată numai la pacienții care nu tolerează doza zilnică de 150 mg de două ori pe zi. Dacă este omisă o doză, administrarea trebuie reluată cu următoarea doză recomandată, conform programului de administrare, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară. Doza zilnică maximă recomandată de 300 mg nu trebuie depășită.

Durata: Nintedanibum se administrează pe o perioadă nedefinită. Tratamentul va fi oprit în caz de efecte secundare semnificative care nu răspund la scăderea dozei precum și în cazul în care medicul curant consideră că tratamentul nu este eficient.

b) tratament cu pirfenidonum:

Doze: Medicamentul se administrează pe cale orală, fiind necesară titrarea dozei la inițierea tratamentului. Zilele 1-7: o capsulă de trei ori pe zi (801 mg/zi). Zilele 8-14: două capsule de trei ori pe zi (1602 mg/zi). Doza uzuală se ia începând cu ziua 15: trei capsule a 267 mg de trei ori pe zi (2403 mg/zi), la interval de 8 ore. Medicamentul se ia asociat cu alimente pentru a evita intoleranța digestivă (greață). Doza uzuală poate fi scăzută în caz de efecte adverse, până la cantitatea tolerată de pacient, dacă reacțiile

adverse sunt severe se poate intrerupe tratamentul 1-2 saptamani. Nu se recomandă doze mai mari de 2403 mg/zi pentru niciun pacient. Intreruperea tratamentului mai mult de 14 zile necesită reluarea tratamentului cu schema initială

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 medicul curant consideră că tratamentul nu este eficient.

NOTA. Cele doua medicamente antifibrotice nu se asoiaza.

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)
- Imagistic cel puțin o dată pe an prin examen CT (de înaltă rezoluție cu secțiuni subțiri sub 3 mm)

Oprirea tratamentului cu medicație antifibrotică:

- a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul contrar indicației medicale.
- b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței la tratament care nu răspunde la scăderea dozei, sau în cazul unui efect considerat insuficient.
- c. Refuzul pacientului de a efectua investigațiile necesare monitorizării fibrozei pulmonare idiopatice (vezi paragraful monitorizare).

Contraindicații:

a) contraindicații utilizare nintedanibum:

- Hipersensibilitate la nintedanibum sau excipienți
- Hipersensibilitate la arahide sau soia
- Insuficiența hepatică moderată și severă (Clasa Child-Pugh B sau C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N)
- Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)
- Afecțiuni congenitale cu risc hemoragic- Sindroame de hipocoagulabilitate congenitale
- Tratament cu anticoagulante, indiferent de forma de administrare
- Accident vascular cerebral recent
- Ischemie miocardică acută, dacă pacientul se află în perioada de tratament cu nintedanibum se întrerupe administrarea
- Perforația gastrică intestinală, nu se permite reluarea tratamentului
- Precauții
- Monitorizarea cardiologică atentă a pacienților cu interval QT lung
- Se oprește înaintea oricărei intervenții chirurgicale și se poate relua după minim 4 săptămâni postoperator, dacă pacientul este considerat vindecat,

b) contraindicații utilizare pirfenidonum:

Hipersensibilitate la pirfenidonă sau excipienți

Insuficiența hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) sau anomalii biologice hepatice (bilirubina totală > x 1-2 N, ALAT sau ASAT > 3 X N și fosfataza alcalină > x 2,5 N)

Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)

Prescriptori

Tratamentul va fi inițiat de medicul pneumolog curant și poate fi continuat și de medicul pneumolog din teritoriu în baza scrisorii medicale emisă de medicul pneumolog curant.

Modalități de prescriere:

Medicul pneumolog curant va întocmi un dosar ce va consta în:

1. Istoricul clinic al pacientului (ce va prezenta detalii asupra criteriilor de includere/excludere)
2. Raportul CT însoțit de imagini pe CD sau stick de memorie
3. Raportul anatomopatologic dacă este cazul
4. Explorare funcțională respiratorie (minim spirometrie și DLco)
5. Alte investigații care să certifice îndeplinirea criteriilor de includere/excludere
6. Declarație de consimțământ informat a pacientului privind tratamentul recomandat
7. Fișa pacientului tratat cu medicație antifibrotică.

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.

ANEXA 1

Criterii de clasificare a imaginilor CT de fibroză pulmonară:

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)
 - Predominența leziunilor la nivelul zonelor pulmonare superioare sau mijlocii
 - Predominența peribronhovasculară a leziunilor pulmonare
 - Leziuni extinse în geam mat (mai extinse decât imaginile reticulare)
 - Micronoduli numeroși (bilaterali, cu predominență în lobii 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

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 parcelară 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 parcelară 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 parcelară 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