ORDIN Nr. 275/162 din 10 martie 2015

privind modificarea şi completarea anexei nr. 1 la Ordinul ministrului sănătăţii publice şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008\*)

EMITENT: MINISTERUL SĂNĂTĂŢII - Nr. 275

CASA NAŢIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE - Nr. 162

PUBLICAT ÎN: MONITORUL OFICIAL NR. 172 bis din 12 martie 2015

\*) Ordinul nr. 275/162/2015 a fost publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 172 din 12 martie 2015 şi este reprodus şi în acest număr bis.

Văzând Referatul de aprobare nr. N.B. 2.219/2015 al Direcţiei generale de asistenţă medicală şi sănătate publică din cadrul Ministerului Sănătăţii şi nr. D.G. 367 din 10 martie 2015 al Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate şi Adresa Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale nr. 41.915 E din 20 februarie 2015, înregistrată la Ministerul Sănătăţii cu nr. N.B. 1.538 din 20 februarie 2015,

având în vedere dispoziţiile art. 281 alin. (2) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare,

ţinând cont de prevederile art. 4 din Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, cu modificările şi completările ulterioare, şi ale art. 4 alin. (3^1) lit. l) şi m) din Hotărârea Guvernului nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificările şi completările ulterioare,

în temeiul art. 7 alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea şi funcţionarea Ministerului Sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare, şi al art. 17 alin. (5) din Statutul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 972/2006, cu modificările şi completările ulterioare,

**ministrul sănătăţii** şi **preşedintele Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate** emite următorul ordin:

ART. I

Anexa nr. 1 la Ordinul ministrului sănătăţii publice şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 531 şi 531 bis din 15 iulie 2008, cu modificările şi completările ulterioare, se modifică şi se completează după cum urmează:

1. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 17 cod (A022E) se modifică conform anexei nr. 1.

2. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 23 cod (A028E) se modifică conform anexei nr. 2.

3. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 27 cod (AE01E) se modifică conform anexei nr. 3.

4. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 35 cod (B014I) se modifică conform anexei nr. 4.

5. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 36 cod (B015D) se modifică conform anexei nr. 5.

6. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 39 cod (BD01D) se modifică conform anexei nr. 6.

7. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 83 cod (L004C) se modifică conform anexei nr. 7.

8. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 85 cod (L012C) se modifică conform anexei nr. 8.

9. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 93 cod (L026C) se modifică conform anexei nr. 9.

10. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 97 cod (L031C) se modifică conform anexei nr. 10.

11. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 99 cod (L033C) se modifică conform anexei nr. 11.

12. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 102 cod (L037C) se modifică conform anexei nr. 12.

13. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 112 cod (L047C) se modifică conform anexei nr. 13.

14. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 116 cod (LB01B) se modifică şi se înlocuieşte conform anexei nr. 14.

15. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 125 cod (N005F) se modifică conform anexei nr. 15.

16. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 126 cod (N006F) se modifică conform anexei nr. 16.

17. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 127 cod (N007F) se modifică conform anexei nr. 17.

18. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 131 cod (N011F) se modifică conform anexei nr. 18.

19. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 132 cod (N012F) se modifică conform anexei nr. 19.

20. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 136 cod (N016F) se modifică conform anexei nr. 20.

21. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 146 cod (N028F) se abrogă.

22. După poziţia nr. 183 se introduc 8 poziţii noi, poziţiile nr. 184 - 191, conform anexelor nr. 21 - 28.

ART. II

Direcţiile de specialitate ale Ministerului Sănătăţii, Casa Naţională de Asigurări de Sănătate, direcţiile de sănătate publică, casele de asigurări de sănătate şi furnizorii de servicii medicale vor duce la îndeplinire prevederile prezentului ordin.

ART. III

Anexele nr. 1 - 28 fac parte integrantă din prezentul ordin.

ART. IV

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

p. Ministrul sănătăţii

**Francisk Iulian Chiriac,**

secretar de stat

p. Preşedintele Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate,

**Leana Stoea**

ANEXA 1

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

"I. Criterii de includere în tratamentul specific

Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 (DPP4)

Sunt indicaţi în tratamentul diabetului zaharat de tip 2:

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

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

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

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

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

ANEXA 2

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

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

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

1. în terapia dublă în asociere cu:

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

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

2. în terapia triplă

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

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

ANEXA 3

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

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

Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 (DPP4)

Sunt indicaţi în tratamentul diabetului zaharat de tip 2:

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

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

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

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

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

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

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

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

1. în terapia dublă în asociere cu:

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

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

2. în terapia triplă

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

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

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

**"DCI: SAXAGLIPTINUM**

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

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

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

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

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

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

**II. Doze şi mod de administrare**

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

**III. Monitorizarea tratamentului**

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

- clinic: toleranţă individuală, semne/simptome de reacţie alergică

- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală şi postprandială în funcţie de fiecare caz în parte), HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, parametrii funcţiei renale înainte de iniţierea tratamentului şi periodic ulterior.

**IV. Contraindicaţii**

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

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

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

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

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

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

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

**VII. Prescriptori.** Iniţierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competenţă/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi (medicină internă, medicină de familie) în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală şi aprobarea casei de asigurări de sănătate.

**DCI: DAPAGLIFOZINUM**

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

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

**tratament adjuvant asociat (dublă terapie)**

• în asociere cu metformin, sulfoniluree, insulină, atunci când acestea, împreună cu măsurile ce vizează optimizarea stilului de viaţă, nu asigură un control glicemic corespunzător

**II. Doze şi mod de administrare**

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

**III. Monitorizarea tratamentului**

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

- clinic: toleranţă individuală, semne/simptome de reacţie alergică

- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală şi postprandială în funcţie de fiecare caz în parte), HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, parametrii funcţiei renale înainte de iniţierea tratamentului şi periodic ulterior.

**IV. Contraindicaţii**

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

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

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

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

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

**VI. Retratament:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

**VII. Prescriptori:** Iniţierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competenţă/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi (medicină internă, medicină de familie) în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală şi aprobarea casei de asigurări de sănătate.

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

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

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

• la pacienţi controlaţi inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care au fost deja trataţi cu asocierea dintre sitagliptin şi metformin.

• La pacienţii controlaţi inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin şi o sulfoniluree - terapie triplă

• La pacienţii controlaţi inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin şi un agonist PPARy (tiazolidindionă) - terapie triplă

• La pacienţii la care doza stabilă de insulină şi metformin în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat - terapie triplă

**II. Doze şi mod de administrare**

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

**III. Monitorizarea tratamentului:**

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

- clinic: toleranţă individuală, semne/simptome de reacţie alergică

- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală şi postprandială în funcţie de fiecare caz în parte), HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, parametrii funcţiei renale înainte de iniţierea tratamentului şi periodic ulterior.

**IV. Contraindicaţii**

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

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

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

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

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

**VI. Retratament:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

**VII. Prescriptori:** Iniţierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competenţă/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi (medicină internă, medicină de familie) în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală şi aprobarea casei de asigurări de sănătate.

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

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

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

**II. Doze şi mod de administrare**

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

**III. Monitorizarea tratamentului**

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

- clinic: toleranţă individuală, semne/simptome de reacţie alergică

- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală şi postprandială în funcţie de fiecare caz în parte), HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, parametrii funcţiei renale înainte de iniţierea tratamentului şi periodic ulterior.

**IV. Contraindicaţii**

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

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

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

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

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

**VI. Retratament:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

**VII. Prescriptori:** Iniţierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competenţă/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi (medicină internă, medicină de familie) în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală şi aprobarea casei de asigurări de sănătate."

ANEXA 4

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

**"II. Doze şi mod de administrare**

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

Capsulele moi se administrează oral, la distanţă de mese.

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

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

Doza şi frecvenţa administrării pot fi modificate la indicaţiile medicului.

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

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

ANEXA 5

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

**"VIII. PRESCRIPTORI**

**- medici hematologi**

**- medici de specialitate cu competenţă în hematologie**

**- medici de specialitate anestezie şi terapie intensivă**

**- medici pediatric"**

ANEXA 6

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

**"VIII. PRESCRIPTORI**

**- medici hematologi**

**- medici de specialitate cu competenţă în hematologie**

**- medici de specialitate anestezie şi terapie intensivă**

**- medici pediatric"**

ANEXA 7

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

**"I. Definiţia afecţiunii**

- cancer colorectal

- cancer mamar"

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

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

1. Cancer colorectal:

a) pacienţi cu sau fără tratament anterior pentru stadiul metastatic;

b) vârsta > 18 ani

c) funcţie hepatică, renală şi cardiovasculară în limite normale

2. Cancer mamar:

a) Cancer mamar documentat citologic/histopatologic

b) Stadiu metastatic documentat imagistic

c) Vârsta > 18 ani"

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

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

1. Cancer colorectal:

a) 5 mg/kgc, sau 10 mg/kgc administrat o dată la două săptămâni sau 7,5 mg/kgc administrat o dată la 3 săptămâni, în combinaţie cu chimioterapia specifică;

b) se recomandă ca tratamentul să se continue până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă, chiar dacă citostaticele la care s-a asociat au fost oprite (ex.: răspuns complet, reacţii adverse specifice citostaticelor)

2. Cancer mamar

a) Schema terapeutică recomandată: paclitaxel + bevacizumab, tratament de primă linie

b) Doza de Avastin este de 10 mg/kg, administrată o dată la fiecare 2 săptămâni sau 15 mg/kg, administrată o dată la fiecare 3 săptămâni, sub formă de perfuzie i.v.

c) Paclitaxel: 175 mg/mp la 3 săptămâni sau 80 mg/mp/săptămână"

ANEXA 8

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

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

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

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

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

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

a. Mielom multiplu progresiv (pacienţi trataţi cu cel puţin o terapie anterioară)

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

a.2 Asocierea terapeutică cu doxorubicina lipozomală pegilată

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

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

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

a.3 Asocierea terapeutică cu dexametazonă

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

b. Mielom multiplu (pacienţi netrataţi anterior)

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

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

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

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

b.2.1 Asocierea terapeutică cu dexametazonă

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

b.2.2 Asocierea terapeutică cu dexametazonă şi talidomidă

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

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

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

ANEXA 9

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

**"II. Stadializarea afecţiunii:**

1. stadiile I, II şi III (tratament adjuvant)

2. stadiul III A, B, inclusiv inflamator sau tumori cu diametrul peste 2 cm (tratament neoadjuvant)

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

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

- scheme terapeutice recomandate:

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

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

Durata tratamentului este de 12 luni sau până la recurenţa bolii

TRASTUZUMABUM: 4 mg/kg doza de încărcare administrată intravenos apoi 2 mg/kg/săpt., sau 8 mg/kg doza de încărcare administrată intravenos apoi 6 mg/kg la 21 de zile sau administrare subcutanată în doză unică 600 mg/5 ml la 21 de zile

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

ANEXA 10

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

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

**II. Stadializarea afecţiunii**

- stadiul metastatic

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

- pacienţi netrataţi anterior pentru stadiul metastatic;

- ECOG: 0 - 1; vârsta > 18 ani

- funcţie hepatică şi hematologică în limite normale.

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

- 100 mg/zi (o tabletă), în combinaţie cu gemcitabina;

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

- până la progresia bolii (4 luni)

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

- funcţia hepatică şi hemologică (lunar);

- investigaţii imagistice: eco, CT

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

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

- Co-morbidităţi: alterarea funcţiei hepatice sau hematologice;

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

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

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

**VIII. Prescriptori**

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

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

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

**II. Indicaţii**

1. tratament de primă linie la pacienţii cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici local avansat sau metastazat (NSCLC), cu mutaţie activatoare ale EGFR.

2. monoterapie pentru tratamentul de întreţinere la pacienţii cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu boală stabilă după 4 cicluri de tratament chimioterapic standard de primă linie cu săruri de platină.

3. tratamentul pacienţilor cu NSCLC local avansat sau metastazat, după eşecul terapeutic a cel puţin unui regim de chimioterapie anterior.

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

**IV. Criterii de includere:**

a. NSCLC local avansat/metastatic

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

c. Toate subtipurile histopatologice de NSCLC.

d. prezenţa mutaţiilor activatoare ale EGFR, numai pentru pacienţii netrataţi anterior sau în timpul primei linii de chimioterapie

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

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

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

**VI. Monitorizarea tratamentului:**

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

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

a. Femei însărcinate.

b. Insuficienţă hepatică sau renală severă.

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

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

**VIII. Prescriptori**

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

ANEXA 11

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

**"TRATAMENT**

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

- Trastuzumab: 4 mg/kg doza de încărcare administrată intravenos apoi 2 mg/kg/săpt., până la progresie sau administrare subcutanată în doză unică 600 mg/5 ml la 21 de zile

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

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

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

ANEXA 12

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

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

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

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

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

- ca tratament de primă linie, în asociere cu FOLFOX/FOLFIRI

- în asociere cu irinotecan, în caz de eşec al terapiei cu irinotecan."

ANEXA 13

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

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

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

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

**III. Criterii de includere:**

- Mezoteliom Pleural Malign documentat citologic/histopatologic, nerezecabil

- la care nu s-a administrat anterior chimioterapie

- vârsta > 18 ani

**IV. Tratament şi mod de administrare**

- Schema terapeutică recomandată: PEMETREXED + cisplatin, tratament de primă linie

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

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

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

**V. Contraindicaţii**

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

- Alăptarea trebuie întreruptă în cursul terapiei cu pemetrexed.

- Vaccinarea concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene.

**VI. Monitorizarea tratamentului:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**III. Criterii de includere:**

• NSCLC documentat citologic/histopatologic ca fiind non-scuamos

• la care nu s-a administrat anterior chimioterapie

• vârsta > 18 ani

**IV. Tratament şi mod de administrare**

A. tratament de primă linie

Schema terapeutică recomandată: PEMETREXED + cisplatin

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

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

B. monoterapie

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

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

Următoarele injecţii de vitamină B12 se pot administra în aceeaşi zi cu pemetrexed.

**V. Criterii de excludere din tratament**

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

• Alăptarea

• Vaccinarea concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene.

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

• neurotoxicitate de grad 3 sau 4.

• progresie a bolii

**VI. Monitorizarea tratamentului:**

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

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

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

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

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

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

ANEXA 14

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

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

**HEPATITA CRONICĂ CU VHB**

**1. HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENŢI NAIVI**

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

• biochimic:

- ALT peste valoarea normală

• virusologic:

- AgHBs pozitiv - la două determinări succesive la mai mult de 6 luni interval între determinări

- Indiferent de prezenţa sau absenţa AgHBe

- IgG antiHVD negativ;

- ADN - VHB >/= 2000 UI/ml

• Evaluarea fibrozei şi a activităţii necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest, Fibroscan sau PBH, tuturor pacienţilor cu ALT normal şi viremie VHB > 2000 ui/ml, la iniţierea medicaţiei antivirale. Dacă evaluarea histologică arată cel puţin F1 sau A1 pacienţii sunt eligibili pentru medicaţia antivirală (prin urmare oricare dintre situaţiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicaţie de terapie antivirală la viremie > 2000 ui/ml). În cazul în care se utilizează Fibroscan este necesară o valoare de cel puţin 7 KPa.

• Evaluarea histologică, virusologică şi biochimică nu va avea o vechime mai mare de 6 luni.

**1.2. Opţiuni terapeutice la pacientul naiv**

**• Entecavir**

- Doza recomandată: 0,5 mg/zi

- Durata terapiei: - până la obţinerea seroconversiei în sistemul HBs şi încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

**- Observaţii**

La pacientul cu insuficienţă renală doza de entecavir trebuie adaptată în funcţie de clearence-ul la creatinină (tabel 1)

**• Tenofovir**

- Doza recomandată: 245 mg/zi

- Durata terapiei: până la obţinerea seroconversiei în sistemul HBs şi încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

**- Observaţii**

- În cazul schemelor terapeutice conţinând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de iniţierea terapiei precum şi monitorizarea funcţiei renale (clearance-ul creatininei şi concentraţia plasmatică de fosfat) la interval de patru săptămâni în primul an de tratament, şi, ulterior, la interval de trei luni. La pacienţii care prezintă risc de a dezvolta insuficienţă renală, inclusiv pacienţii care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcţiei renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienţi cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienţii cu afectare renală anterior iniţierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opţiune terapeutică, cu doze adaptate la clearence-ul la creatinină.

- Dacă sub tratament survine o creştere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearence-ul la creatinină (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficienţa reducerii dozelor de tenofovir. Dacă se consideră că beneficiile depăşesc riscurile se poate administra tenofovir.

**• Adefovir**

- Doza recomandată: 10 mg/zi

- Durata terapiei: până la obţinerea seroconversiei în sistemul HBs şi încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

**- Observaţii:**

- În cazul schemelor terapeutice conţinând adefovir se recomandă calcularea clearance-ului la creatinină înaintea iniţierii terapiei, la toţi pacienţii. La pacienţii cu funcţie renală normală, se monitorizează creatinina şi fosfatul seric la fiecare 3 luni în primul an de tratament şi la 6 luni ulterior. Experienţa clinică la pacienţii în vârstă de peste 65 de ani este limitată

- pentru pacienţii cu insuficienţă renală nu există studii care să demonstreze eficienţa reducerii dozelor de adefovir. Dacă se consideră că beneficiile depăşesc riscurile se poate administra adefovir în funcţie de clearence-ul la creatinină după cum este prezentat în tabelul 1

**• Lamivudina**

- Doza recomandată: 100 mg/zi

- Durata terapiei: până la obţinerea seroconversiei în sistemul HBs şi încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

**- Observaţii:**

- Se va administra doar pacienţilor naivi, peste 65 de ani, la care există risc de evoluţie către ciroză

**Tabel 1 - Adaptarea dozelor de analogi nucleozidici/nucleotidici (ANN) în funcţie de clearence-ul la creatinină**

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

**| Clearence-ul | Entecavir\* | Adefovir | Tenofovir |**

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

**| (ml/min) | Pacienţi naivi| Pacienţi cu | | |**

**| | la ANN | rezistenţă la | | |**

**| | | lamivudină | | |**

**| | | sau ciroză | | |**

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

| > 50 | 0,5 mg/zi | 1 mg/zi | 10 mg/zi | 245 mg/zi |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 30 - 49 | 0,25 mg/zi sau| 0,5 mg/zi | 10 mg la 48 h| 245 mg la |

| | 0,5 mg la 48 h| | | 48 h |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 10 - 29 | 0,15 mg/zi sau| 0,3 mg/zi sau | 10 mg la 72 h| 245 mg la |

| | 0,5 mg la 72 h| 0,5 mg la 48 h| | 72 - 96 h |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| < 10 mg | 0,05 mg/zi sau| 0,1 mg/zi sau | Nu se | Nu se |

| | 0,5 mg la 5 - | 0,5 mg la 72 h| recomandă | recomandă |

| | 7 zile | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| pacienţi | 0,05 mg/zi sau| 0,1 mg/zi sau | 10 mg la 7 | 245 mg la 7 |

| hemodializaţi\*\*| 0,5 mg la 5 - | 0,5 mg la 72 h| zile | zile |

| | 7 zile | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

\* la doză < 0,5 mg de entecavir se recomandă soluţie orală. Dacă soluţia orală nu este disponibilă se vor administra comprimate cu spaţierea dozelor

\*\* în zilele cu hemodializă entecavirul se va administra după şedinţa de hemodializă

**• Interferon pegylat α-2a\*2**

- Doza recomandată: 180 mcg/săpt

- Durata terapiei: 48 de săptămâni

------------

\*2 - ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociază cu o rată mai mică de răspuns la interferon

**1.3. Decizia terapeutică iniţială - algoritm (fig. 1)**

**Fig. 1 - Algoritm de tratament în hepatita cronică VHB - decizia terapeutică iniţială**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| AgHBs pozitiv |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

||

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\/\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Repetă AgHBs după 6 luni pentru a |

| demonstra că infecţia este cronică |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

||

\_\_\_\_\_\_\_\/\_\_\_\_\_\_\_\_

| Viremie VHB +/- |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

|| ||

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\/\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\/\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Viremie VHB sub 2000 ui/l -| | Viremie VHB peste 2000 ui/l -|

| indiferent de statusul HBe | | indiferent de statusul HBe |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|| ||

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\/\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\/\_\_\_\_\_\_\_\_

| • Monitorizare TGP la | || ||

| 3 - 6 luni | \_\_\_\_\_\/\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\/\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| • Monitorizare viremie | | ALT valoare | | ALT peste |

| la 6 luni iniţial, | | normală | | valoarea normală |

| ulterior dacă aceasta | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| se menţine sub 2000 ui,| || || ||

| se va efectua anual | || \_\_\_\_\_\_\/\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\/\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| • Dacă se observă o | || | PBH/fibro- | | Investigarea histologică |

| creştere a valorii | || | actitest/Fibromax| | nu este obligatorie însă |

| transaminazelor se va | || | cu > A1 sau F1\* | | este utilă pentru |

| efectua şi viremie | || | Fibroscan >/= | | monitorizarea ulterioară |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| || | 7 KPa | | a evoluţiei |

/\ || |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

\_\_\_||\_\_\_\_\_\_\_\_\/\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ || ||

| PBH/FIBROMAX cu A0F0, | \_\_\/\_\_\_\_\/\_\_

| Fibroscan < 7 KPa, **nu se** | | **TRATEAZĂ** |

| **tratează** indiferent de | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| valoarea viremiei |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

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

În tabelul 2 sunt prezentate tipurile de răspuns la tratamentul cu analogi nucleozidici/nucleotidici

**Tabel 2 - Tipuri de răspuns în timpul terapiei cu analogi nucleozidici/nucleotidici**

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

**| Tip de răspuns | Definiţie |**

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

| **Lipsa de răspuns** | Lipsa scăderii cu cel puţin 1 log10 după 12 spt de |

| | terapie a viremiei |

| | Lipsa scăderii cu cel puţin 2 log10 după 24 spt de |

| | terapie a viremiei |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| **Răspuns virusologic**| Viremie nedetectabilă după 48 spt de terapie |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| **Răspuns parţial** | Scăderea cu mai mult de 2 log a viremiei VHB fără |

| | obţinerea nedetectabilităţii la 24 de săptămâni de |

| | terapie |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | - pentru pacienţii care primesc antiviralele cu bariera |

| | genetică joasă (Lamivudina) şi care au viremie |

| | detectabilă la 48 spt se impune schimbarea terapiei |

| | antivirale |

| | - rezistenţa la lamivudină - ideal a se administra |

| | tenofovir. Dacă tenofovir este indisponibil, atunci se |

| | va asocia adefovir, păstrându-se lamivudina |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | - pentru pacienţii care primesc antivirale cu barieră |

| | genetică înaltă (Adefovir, Tenofovir, Entecavir) şi care|

| | au viremie detectabilă la 48 de spt însă dinamica |

| | viremiilor arată o scădere evidentă a valorilor |

| | acestora, se poate continua schema terapeutică. Se |

| | consideră că o viremie de sub 1000 ui/ml este o viremie |

| | acceptabilă pentru continuarea terapiei. Dacă după 6 |

| | luni se constată că viremia are tendinţa la creştere, |

| | este necesară înlocuirea schemei antivirale. Va fi |

| | considerată eşec terapeutic doar situaţia în care |

| | viremia înregistrează o valoare sub 1000 ui/ml însă a |

| | scăzut cu mai puţin de 2 log10 faţă de valoarea |

| | anterioară terapiei. |

| | - rezistenţa la adevofir - ideal a se înlocui cu |

| | tenofovir + adăugarea unui al doilea medicament la care |

| | nu e descrisă rezistenţa încrucişată (lamivudina, |

| | entecavir) |

| | - rezistenţa la entecavir - se va adăuga tenofovir |

| | - rezistenţa la tenofovir - deşi nu a fost semnalată |

| | până în prezent, se recomandă asocierea unui al doilea |

| | antiviral la care nu e descrisă rezistenţa încrucişată |

| | (lamivudină, entecavir) |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| **Breakthrough** | creşterea cu mai mult de 1 log10 a viremiei HBV faţă de |

| **virusologic** | nadir |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

• Evaluarea răspunsului iniţial se face la 6 luni de terapie prin determinarea:

- ALT

- ADN-VHB. Dacă acesta nu a scăzut cu mai mult de 2 log10, se consideră rezistenţă primară şi se opreşte tratamentul.

• Evaluarea ulterioară a pacienţilor se va face din punct de vedere virusologic astfel:

- La 6 luni interval până la obţinerea unei viremii nedetectabilă

- Anual pentru pacienţii care au ajuns la viremie nedetectabilă

Această evaluare va cuprinde

- ALT;

- AgHBs/ACHBs; AgHBe/ACHBe pentru în cazul pacienţilor cu AgHBe pozitiv.

- ADN-VHB.

• În funcţie de răspunsul biochimic şi virusologic tratamentul se va opri sau se va putea continua până la seroconversia HBs

• Creşterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creşterea viremiei la o valoare mai mare de 1000 ui/ml sub tratament se consideră rezistenţă şi lipsă de răspuns terapeutic.

• Rezistenţa şi lipsa de răspuns impun reevaluarea pacientului şi luarea unei noi decizii terapeutice.

• Dispariţia AgHBs în absenţa apariţiei AC anti HBs va impune continuarea tratamentului până la apariţia AC anti HBs

• Apariţia Ac anti HBs impune continuarea pentru încă 6 luni a terapiei antivirale şi apoi, oprirea terapiei

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

**Figura 2 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatita cronică VHB sub terapia cu analogi nucleozidici/nucleotidici**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| **Schema iniţială de tratament** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

/ \

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_v\_\_\_\_\_\_\_

| **Entecavir, adefovir, tenofovir** | | **Lamivudină** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| |

\_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Viremie spt 24 | | Viremie spt 24 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

/ \ / \

\_\_\_\_\_\_\_\_\_v\_\_\_ \_\_\_v\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_v\_\_\_ \_\_\_v\_\_\_\_\_\_\_\_

| Scădere cu | | Scădere cu | | Scădere cu | | Scădere cu |

| >/= 2 log10 | | < 2 log10 | | < 2 log10 | | >/= 2 log10|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| \ / |

\_\_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_v\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_v\_\_ \_\_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_\_\_\_

| Viremie spt 48 | | Rezistenţă primară | | Viremie spt 48 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| \ **|** / \

| v\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_**v**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_ \_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | > 1000 | | **SWITCH (fig. 3)** | | detectabilă | | nedetectabilă|

| nedetectabilă || ui/ml | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| sau valoare ||\_\_\_\_\_\_\_\_| **^** / **|**

| sub 1000 ui/ml| | **|** / **|**

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

**|** | Se ia în discuţie rezistenţa dobândită dacă nu se | **|**

**|** | constată o scădere cu > 2 log faţă de valoarea de | **|**

**|** | la evaluarea anterioară | **|**

**|** | Se poate continua terapia încă 6 luni urmând ca | **|**

**|** | schema să fie reevaluată după acest interval | **|**

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

\_\_\_\_\_**v**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**v**\_\_\_\_\_\_

| Continuare terapie până la obţinerea seroconversiei în sistemul HBs şi încă 6|

| luni de consolidare, după seroconversie, cu monitorizare: viremie, AgHBs/ |

| ACHBs şi AgHBe/ACHBe la: |

| • 6 luni până la obţinerea nedetectabilităţii viremiei |

| • 12 luni după ce viremia devine nedetectabilă |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

În cazul semnalării rezistenţei la un analog nucleozidic/nucleotidic, schema terapeutică va fi modificată conform algoritmului de mai jos (fig. 3)

**Figura 3 - Modificarea schemei terapeutice în cazul rezistenţei la analogii nucleozidici/nucleotidici**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| ATITUDINE ÎN CAZUL REZISTENŢEI LA ANALOGI |

| NUCLEOZI(TI)DICI |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

/ | | \

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_v\_\_\_ \_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_v\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Eşec la | | Eşec la | | Eşec la entecavir | | Eşec la tenofovir |

| lamivudină | | adefovir | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | | |

\_\_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| adefovir sau | | Înlocuire cu | | Se păstrează | | Se păstrează |

| tenofovir | | tenofovir + | | entecavir şi se | | tenofovir la |

| | | entecavir/ | | adaugă tenofovir | | care se adaugă |

| | | lamivudină | | | | entecavir/lamivudină|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

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

În tabelul 3 sunt prezentate tipurile de răspuns în timpul terapiei cu interferon

**Tabel 3 - Tipuri de răspuns la tratamentul cu interferon**

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

**| Tip de răspuns | Definiţie |**

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

| **Lipsa de răspuns** | • scăderea viremiei cu mai puţin 2 log10 faţă de |

| | valoarea iniţială după 24 spt de tratament |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| **Răspuns virusologic**| • scăderea viremiei cu cel puţin 2 log10 faţă de |

| | valoarea iniţială după 24 spt de tratament |

| | • viremie HBV sub 2000 ui/ml la 48 de săptămâni de |

| | terapie |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| **Răspuns serologic** | • seroconversie în sistem HBe pentru pacienţii HBe |

| | pozitivi |

| | • seroconversie HBs pentru pacienţii HBe negativi |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**- Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon pegylat alfa 2a:** (fig. 4)

- pentru pacienţii cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe şi ACHBe la 24, 48 spt de tratament şi la 24 spt post-terapie

- verificarea viremiei la 24 spt, la 48 spt şi la 24 spt după terminarea terapiei

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

**Evaluare în timpul terapiei:**

- Dacă în spt 24 viremia HBV nu a scăzut cu cel puţin 2 log10 se recomandă înlocuirea cu analogi nucleozidici/nucleotidici

- Dacă se constată scăderea viremiei cu 2 log10 faţă de baseline în spt 24, se poate continua terapia cu peginterferon alfa 2a

**Evaluare după terminarea terapiei antivirale:**

- Dacă la terminarea terapiei viremia este > 2000 ui/ml atunci se recomandă înlocuirea cu analogi nucleotidici/nucleozidici.

- Dacă viremia HBV se menţine sub 2000 ui/ml şi se constată reducerea activităţii necroinflamatorii faţă de momentul iniţial, nu se va utiliza o nouă schemă terapeutică iar pacientul va fi monitorizat anual.

- Dacă viremia HBV este detectabilă indiferent de valoare şi se constată creşterea necroinflamaţiei sau a gradului de fibroză faţă de baseline, pacientul va primi o schemă terapeutică conţinând analogi nucleotidici/nucleozidici.

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

**Figura 4 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatita cronică VHB în cazul schemelor terapeutice conţinând interferon pegylat alfa 2a**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| **Peginterferon alfa 2a** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|

\_\_\_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_\_\_

| **Viremie spt 24** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

/ \

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_v\_ \_v\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| **Scădere viremie cu < 2 log10** | | **Scădere viremie cu >/= 2 log10** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**|** |

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

**|** | **Continuare 48 spt** |

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

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

| **Switch analogi** | \_\_\_\_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| | **Viremie spt 48(EOT)** |

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

**\** |

**\** \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**\** | Viremie la 24 spt după EOT |

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

**\** / \

**\** \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_v\_\_\_ \_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_\_\_

**\** | **> 2000 ui/ml** | | **< 2000 ui/ml** |

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

**\** \ |

**\** \_\_\_\_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_\_

**\** | **Fibroactitest** | | **Monitorizare** |

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

**\** /

\_\_**\**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_v\_\_

| Menţinere ANI/fibroză |

| (>/= A0F1; >/= A1F0; >/= A1F1) |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

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

**Categorii de pacienţi pretrataţi:**

**I. Pacienţi pretrataţi cu lamivudină**

**Criterii de includere în tratament:**

• Identice cu pacienţii naivi

**a. Terapie cu lamivudină oprită cu mai mult de 6 luni anterior (fără a putea demonstra rezistenţa la lamivudină)**

**Opţiuni terapeutice**

**• Entecavir**

- Doza recomandată: 1 mg/zi\*1

- Durata terapiei: până la obţinerea seroconversiei în sistemul HBs şi încă 6 luni de consolidare, după seroconversie,

- Se adaptează doza la clearence-ul la creatinină (vezi tabel 1)

------------

\*1 - în cazul pacienţilor cu eşec la lamivudină, rata de răspuns virusologic (viremie < 300 copii/ml) la doar 30 - 40% dintre subiecţi, AASLD, EASL, APSL recomandă tenofovir sau adefovir. Se poate utiliza entecavir 1 mg doar la pacienţii care au fost pretrataţi cu lamivudină (şi la care lamivudina a fost oprită de peste 6 luni) fără a putea demonstra rezistenţa la aceasta.

**sau**

**• Adefovir\*2**

- Doza recomandată: 10 mg/zi

- Durata terapiei: până la obţinerea seroconversiei în sistemul HBs şi încă 6 luni de consolidare, după seroconversie,

• În cazul schemelor terapeutice conţinând adefovir se recomandă calcularea clearance-ului la creatinină înaintea iniţierii terapiei, la toţi pacienţii. La pacienţii cu funcţie renală normală, se monitorizează creatinina şi fosfatul seric la fiecare 3 luni în primul an de tratament şi la 6 luni ulterior. Experienţa clinică la pacienţii în vârstă de peste 65 de ani este limitată

• pentru pacienţii cu insuficienţă renală nu există studii care să demonstreze eficienţa reducerii dozelor de adefovir. Dacă se consideră că beneficiile depăşesc riscurile se poate administra adefovir în funcţie de clearence-ul la creatinină după cum este prezentat în tabelul 1

------------

\*2 - ideal este a se asocia adefovir cu lamivudină pentru a scădea riscul de rezistenţă la adefovir

Nu este influenţat de un eşec anterior la lamivudină

sau

**• Tenofovir\*3**

- Doza recomandată: 245 mg/zi

- Durata terapiei: până la obţinerea seroconversiei în sistemul HBs şi încă 6 luni de consolidare, după seroconversie,

- În cazul schemelor terapeutice conţinând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de iniţierea terapiei precum şi monitorizarea funcţiei renale (clearance-ul creatininei şi concentraţia plasmatică de fosfat) la interval de patru săptămâni în primul an de tratament, şi, ulterior, la interval de trei luni. La pacienţii care prezintă risc de a dezvolta insuficienţă renală, inclusiv pacienţii care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcţiei renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienţi cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienţii cu afectare renală anterior iniţierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opţiune terapeutică, cu doze adaptate la clearence-ul la creatinină.

• Dacă sub tratament survine o creştere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearence-ul la creatinină (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficienţa reducerii dozelor de tenofovir. Dacă se consideră că beneficiile depăşesc riscurile se poate administra tenofovir.

------------

\*3 Nu este influenţat de un eventual eşec anterior la lamivudină

Sau

**• Interferon pegylat α-2a\*4**

- Doza recomandată: 180 mcg/săpt

- Durata terapiei: 48 de săptămâni

------------

\*4 - ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociază cu o rată mai mică de răspuns la interferon

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

**Criterii de includere în tratament:**

Pacienţii la care se semnalează eşec în timpul terapiei cu lamivudină, fiind evidentă instalarea rezistenţei, se vor trata cu:

**Opţiuni terapeutice**

**• Adefovir\*2**

- Doza recomandată: 10 mg/zi

- Durata terapiei: până la obţinerea seroconversiei în sistemul HBs şi încă 6 luni de consolidare, după seroconversie,

• În cazul schemelor terapeutice conţinând adefovir se recomandă calcularea clearance-ului la creatinină înaintea iniţierii terapiei, la toţi pacienţii. La pacienţii cu funcţie renală normală, se monitorizează creatinina şi fosfatul seric la fiecare 3 luni în primul an de tratament şi la 6 luni ulterior. Experienţa clinică la pacienţii în vârstă de peste 65 de ani este limitată

• pentru pacienţii cu insuficienţă renală nu există studii care să demonstreze eficienţa reducerii dozelor de adefovir. Dacă se consideră că beneficiile depăşesc riscurile se poate administra adefovir în funcţie de clearence-ul la creatinină după cum este prezentat în tabelul 1

------------

\*2 - ideal este a se asocia adefovir cu lamivudină pentru a scădea riscul de rezistenţă la adefovir

sau

**• Tenofovir**

- Doza recomandată: 245 mg/zi

- Durata terapiei: până la obţinerea seroconversiei în sistemul HBs şi încă 6 luni de consolidare, după seroconversie,

- În cazul schemelor terapeutice conţinând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de iniţierea terapiei precum şi monitorizarea funcţiei renale (clearance-ul creatininei şi concentraţia plasmatică de fosfat) la interval de patru săptămâni în primul an de tratament, şi, ulterior, la interval de trei luni. La pacienţii care prezintă risc de a dezvolta insuficienţă renală, inclusiv pacienţii care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcţiei renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienţi cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienţii cu afectare renală anterior iniţierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opţiune terapeutică, cu doze adaptate la clearence-ul la creatinină.

• Dacă sub tratament survine o creştere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearence-ul la creatinină (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficienţa reducerii dozelor de tenofovir. Dacă se consideră că beneficiile depăşesc riscurile se poate administra tenofovir.

Sau

**• Interferon pegylat α-2a\*4**

- Doza recomandată: 180 mcg/săpt

- Durata terapiei: 48 de săptămâni

------------

\*4 - ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociază cu o rată mai mică de răspuns la interferon

Evaluarea sub tratament se va face ca şi în cazul pacienţilor naivi.

**II. Pacienţi pretrataţi cu alţi analogi nucleozidici/nucleotidici**

Decizia terapeutică va fi similară cu cea de la pacientul naiv (vezi fig. 3).

Evaluarea sub tratament se va face ca şi în cazul pacienţilor naivi.

**III. Pacienţi cu recădere la minim 6 luni după un tratament anterior cu interferon pegylat alfa 2a**

**Criterii de includere în tratament:**

• Se evaluează şi se tratează cu analogi nucleozidici/nucleotidici ca şi pacienţii naivi.

**3. CIROZA HEPATICĂ COMPENSATĂ**

**Criterii de includere în tratament**

- viremie detectabilă, indiferent de valoare

- IgG anti-VHD negativ;

- ciroză demonstrate histologic (PBH, Fibromax sau Fibroscan)

**Opţiuni terapeutice**

**• Entecavir**

- Doza recomandată - 0,5 mg/zi

- Durata terapiei: până la obţinerea seroconversiei în sistemul HBs şi încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

- Doza adaptată la clearence-ul la creatinină (tabel 1)

Sau

**• Adefovir**

- Doza recomandată: 10 mg/zi

- Durata terapiei: până la obţinerea seroconversiei în sistemul HBs şi încă 6 luni de consolidare, după seroconversie,

- Doza adaptată la clearence-ul la creatinină (Tabel 1)

Ideal a se asocia cu lamivudina

Sau

**• Lamivudină**

- Doza recomandată: 100 mg/zi

- Durata terapiei: până la obţinerea seroconversiei în sistemul HBs şi încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

- Doar în cazul pacienţilor naivi cu vârsta peste 70 de ani

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

• Se vor verifica ALT şi viremia VHB după 6 luni. Viremia va fi ulterior verificată la interval de 6 luni până când va deveni nedetectabilă. După ce viremia va atinge nedetectabilitatea se vor verifica anual: viremie VHB, AgHBs/AC HBs.

• Transaminazele vor fi monitorizate la 6 luni. Creşterea transaminazelor va impune verificarea viremiei VHB

• Criteriile de stop tratament sau de înlocuire a acestuia sunt aceleaşi ca şi în cazul pacientului cu hepatită cronică.

**4. CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ**

**Criterii de includere în tratament:**

• ADN-VHB pozitiv indiferent de valoare

• IgG anti-VHD negativ

• Ciroză clasa Child Pough B sau C

**Opţiuni terapeutice**

• Dacă pacientul este eligibil pentru transplant hepatic va primi entecavir 1 mg/zi pre-transplant. Eligibilitatea pentru transplantul hepatic va fi stabilită de specialiştii în transplant hepatic.

• Dacă pacientul nu este eligibil pentru transplantul hepatic va primi lamivudină 100 mg/zi.

**Evaluarea răspunsului la tratament:**

• Se vor verifica ALT şi viremia VHB după 6 luni. Viremia va fi ulterior verificată la interval de 6 luni până când va deveni nedetectabilă. După ce viremia va atinge nedetectabilitatea se vor verifica anual: viremie VHB, AgHBs/AC HBs.

• Transaminazele vor fi monitorizate la 6 luni. Creşterea transaminazelor va impune verificarea viremiei VHB

• Criteriile de stop tratament sau de înlocuire a acestuia sunt aceleaşi ca şi în cazul pacientului cu hepatită cronică

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

• se tratează virusul replicativ;

• de preferat cu interferon pegylat activ împotriva ambelor virusuri;

• în cazul cirozei hepatice în care interferonul pegylat este contraindicat se pot utiliza analogii nucleozidici/nucleotidici

• în cazul în care VHC nu se replică, terapia infecţiei VHB se poate face atât cu interferon pegylat cât şi cu analogi nucleotidici/nucleozidici ca şi în cazul pacientului naiv.

• ambele virusuri active: interferon pegylat + ribavirină.

**6. COINFECŢIE VHB-HIV**

**Criterii de includere în tratament:**

• ca la monoinfecţia cu VHB;

• alegerea tratamentului depinde de instituirea sau nu a terapiei HAART

• tratarea hepatitei B la coinfectatul HIV HBV care nu primeşte HAART va trebui să evite utilizarea lamivudinei, entecavirului şi tenofovirului, pentru a nu determina mutaţii de rezistenţă ale HIV.

**6.1. Tratament doar pentru VHB - fără criterii de iniţiere a terapiei HAART**

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

**Opţiuni terapeutice**

**• Interferon pegylat α-2a**

- Doza recomandată: 180 µg/săptămână,

- Durata terapiei: 12 luni

sau

**• Adefovir**

- Doza recomandată: 10 mg/zi

- Durata terapiei: până la obţinerea seroconversiei în sistemul HBs şi încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

**6.2. Tratament doar pentru HIV - fără criterii de iniţiere a terapiei antivirale faţă de VHB**

**Pacientul va fi adresat unui Centru specializat în tratamentul HIV**

**6.3. Tratament combinat HIV-VHB**

**Criterii de includere în tratament:**

• ca la hepatita cu VHB (AgHBe pozitiv sau negativ) şi HIV;

• tratament ARV ce include tenofovir + lamivudină;

• de evitat monoterapia cu lamivudină pentru evitarea dezvoltării rezistenţei HIV.

**Pacienţii cu VHB rezistent la lamivudină dar cu HIV cu sensibilitate păstrată la Lamivudină şi creşterea ADN-VHB > 1 log10 copii/ml faţă de nadir;**

• se menţine lamivudina şi se adaugă tenofovirului la schema ARV;

• pot fi alese entecavirul sau adefovirul.

**6.4. Pacienţii cu ciroză VHB şi HIV - naivi**

• evitarea decompensării bolii hepatice prin sindromul de reconstrucţie imună;

• tratament cu tenofovir + lamivudină şi completarea schemei ARV - tip HAART.

**1. COINFECŢIE VHB + VHD**

**7.1. Pacient naiv**

Se pot descrie două situaţii distincte în coinfecţia VHB + VHD: (fig. 5)

a. Infecţie VHB + VHD cu viremie VHB detectabilă şi viremie VHD nedetectabilă

b. Infecţie VHB + VHD în care atât viremia VHB cât şi viremia VHD sunt detectabile

**7.1.a. terapie în situaţia în care viremia VHB > 2000 ui/ml şi viremie VHD nedetectabilă**

Pacienţii co-infectaţi B+D cu viremie VHD nedetectabilă pot fi trataţi ca şi pacienţii monoinfectaţi VHB naivi. Se recomandă monitorizarea viremiei VHD anual pentru evidenţierea unei eventuale reactivări a infecţiei VHD.

**7.1.b. terapie în situaţia în care viremia VHB şi viremia VHD detectabilă indiferent de valoare**

**Criterii de includere în tratament:**

• biochimic:

- ALT mai mare decât valoarea maximă normală

• virusologic:

- AgHBs pozitiv;

- AgHBe pozitiv/negativ;

- IgG anti-HVD pozitiv;

- ADN - VHB pozitiv sau negativ;

- ARN - VHD pozitiv.

• Evaluarea fibrozei şi a activităţii necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienţilor cu ALT normal, viremie VHB şi viremie VHD detectabilă indiferent de valoare. Dacă evaluarea histologică arată cel puţin F1 sau A1 pacienţii sunt eligibili pentru medicaţia antivirală (prin urmare oricare dintre situaţiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicaţie de terapie antivirală la viremie > 2000 ui/ml). Se acceptă de asemenea Fibroscan la o valoare de peste 7 KPa.

• vârsta

- peste 18 ani cu evaluarea pacientului din punct de vedere al posibilelor comorbidităţi care pot contraindica terapia cu interferon. În cazul unor astfel de comorbidităţi va fi necesar avizul unui specialist ce îngrijeşte boala asociată infecţie B+D. Pacientul în vârstă de peste 70 de ani poate primi terapie antivirală doar dacă are aviz cardiologic, neurologic, pneumologic şi psihiatric că poate urma terapie antivirală.

**Opţiuni terapeutice**

**• Interferon pegylat alfa-2a:**

- Doza recomandată: 180 mcg/săptămână

- Durata terapiei: 48 - 72 - 96 săptămâni

sau

**• Interferon pegylat alfa-2b**

- Doza recomandată: 1,5 mcg/kgc/săptămână

- Durata terapiei: 48 - 72 - 96 săptămâni

Se **monitorizează lunar** hemograma, sau chiar săptămânal dacă se constată citopenii severe.

**Monitorizarea virusologică:** - la 6 luni este necesară scăderea cu 2 log a viremiei HDV

La 1 an scădere cu 1 log faţă de viremia de la 6 luni, ideal ca viremia să fie nedetectabilă. Pentru pacientul la care se constată evoluţie virusologică favorabilă se poate continua terapia până la 96 spt cu monitorizarea viremiei HDV din 6 în 6 luni.

**Criterii de oprire a terapiei:** În cazul în care nu se constată o scădere a viremiei VHD cu cel puţin 1 log între două determinări la 6 luni interval, se consideră lipsa de răspuns şi impune oprirea terapiei cu peginterferon.

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

La pacientul care a primit anterior tratament antiviral şi la care se constată reapariţia viremiei VHD se poate relua terapia antivirală ca şi în cazul pacientului naiv. Schema terapeutică va fi aleasă în funcţie de nivelul de replicare al VHB şi VHD (ca şi la pacientul naiv).

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

• Pacienţii AgHBs pozitivi candidaţi pt chimio/imunoterapie (pacienţi cu boală oncologică sub chimioterapie, terapie biologică pentru boli inflamatorii intestinale sau pentru alte boli autoimune, pacienţi cu hemopatii maligne care necesită chimioterapie, pacienţi cu transplant de organ ce necesită terapie imunosupresoare etc.) trebuie să primească terapie profilactică cu analogi nucleotidici/nucleozidici indiferent de nivelul ADN VHB în timpul terapiei şi 6 luni după oprirea medicaţiei imunosupresoare;

• Toţi pacienţii AgHBs negativ cu IgG anti HBc pozitivi şi AC anti HBs negativi vor primi profilaxie a reactivării infecţiei VHB cu analogi nucleotidici/nucleozidici în cazul în care primesc concomitent terapie imunosupresoare. Terapia cu analogi va fi continuată 6 luni după oprirea medicaţiei imunosupresoare.

• Toţi pacienţii AgHBs negativi, IG anti HBc pozitivi şi care au AC antiHBs la titru protector care primesc terapie imunosupresoare vor fi atent monitorizaţi - AC anti HBs la 3 luni interval. În cazul în care se constată scăderea importantă a titrului de anticorpi anti HBs (în jurul valorii de 10 ui/ml), se va iniţia o schemă terapeutică conţinând analogi nucleozidici/nucleotidici pentru profilaxia reactivării VHB.

**Opţiuni terapeutice**

**• Entecavir:**

- Doza recomandată - 0,5 mg/zi

La pacienţii cu transplant hepatic trataţi cu ciclosporină sau tacrolimus, funcţia renală trebuie evaluată cu atenţie înainte de sau în timpul terapiei cu entecavir (tabel 1)

**• Tenofovir\***

- Doza recomandată: 245 mg/zi

- Doza adaptată la clearence-ul la creatinină (tabel 1)

**9. HEPATITĂ CRONICĂ VHB - PACIENT PEDIATRIC**

**9.1. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB - PACIENŢI NAIVI**

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

• Vârsta mai mare de 3 ani

• Copii cu greutate >/= 32,6 kg pentru terapia cu Entecavir

• Adolescenţi cu vârsta între 12 şi < 18 ani cu greutate >/= 35 kg pentru terapia cu Tenofovir

• biochimic:

- ALT >/= 2 x N

• virusologic:

- AgHBs pozitiv - la două determinări succesive la mai mult de 6 luni interval între determinări

- Indiferent de prezenţa sau absenţa AgHBe

- IgG antiHVD negativ;

- ADN-VHB >/= 2000 UI/ml

• Evaluarea fibrozei şi a activităţii necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienţilor la iniţierea medicaţiei antivirale. Indiferent de gradul de fibroză sau gradul de necroinflamaţie, pacienţii cu hepatită cronică VHB şi viremie > 2000 ui/ml, sunt eligibili pentru medicaţia antivirală. Nu se accepta Fibroscan având în vedere faptul că nu poate evalua activitatea necroinflamatorie.

• Pentru iniţierea terapiei cu Entecavir transaminazele trebuie să fie persistent crescute timp de cel puţin 6 luni înainte de începerea tratamentului la copiii cu boală hepatică compensată cu VHB cu AgHBe pozitiv şi minim 12 luni la cei cu copiii cu boală hepatică compensată cu VHB cu AgHBe negativ

• Pentru iniţierea terapiei cu Tenofovir transaminazele trebuie să fie persistent crescute timp de cel puţin 6 luni înainte de începerea tratamentului la copiii cu boală hepatică compensată cu VHB, indiferent de statusul AgHbe.

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

**• Interferon standard α-2b**

- Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/m2/administrare (100000 ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.

- Durata terapiei: 48 de săptămâni

\* Preparatele de tip Peg Interferon alfa 2b, Peg Interferon alfa 2a, Interferon alfa 2a, Lamivudina, Entecavir soluţie, Adefovir nu au aprobare la pacientul cu vârsta sub 18 ani.

**• Tenofovir**

**- Adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 12 şi < 18 ani, şi greutate >/= 35 kg**

- Doza recomandată: 245 mg/zi

Durata terapiei: nu se cunoaşte durata optimă a tratamentului, se recomandă ca durata terapiei să fie până la obţinerea seroconversiei în sistemul HBs şi încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

**• Entecavir**

**• Copii şi adolescenţi cu greutate de cel puţin 32,6 Kg**

- Doza recomandată este de 1 cp de 0,5 mg/zi.

- Durata terapiei: nu se cunoaşte durata optimă a tratamentului, se recomandă ca durata terapiei să fie până la obţinerea seroconversiei în sistemul HBs şi încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

• Observaţii:

- Nu a fost studiat profilul farmacocinetic la copiii şi adolescenţii cu insuficienţă renală şi hepatică

- Deşi Entecavirul poate fi administrat de la vârsta de 2 ani, deoarece soluţia nu a fost înregistrată în România şi firma producătoare nu recomandă divizarea tabletelor se impune ca restricţie de administrare greutatea minimă de 32,6 kg

**9.1.3. Decizia terapeutică iniţială** - se va ţine cont de acelaşi algoritm ca şi în cazul pacientului adult (fig. 1)

**9.1.4. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon - este identică cu cea prezentată în cazul adultului (tabel 3)**

**Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon:**

• pentru pacienţii cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe şi ACHBe la 24, 48 spt de tratament şi la 24 spt post-terapie

• verificarea viremiei la 12 spt, la 24 spt, la 48 spt şi la 24 spt după terminarea terapiei

• pentru pacienţii cu viremie < 2000 ui la 6 luni după încheierea terapiei cu interferon se va efectua o evaluare a activităţii necroinflamatorii prin Fibro-actitest sau Fibromax.

• Dacă în spt 24 viremia HBV nu a scăzut cu cel puţin 2 log10, sau la end of treatment viremia este > 2000 ui/ml atunci se recomandă întreruperea terapiei.

• Dacă viremia HBV se menţine sub 2000 ui/ml şi se constată reducerea activităţii necroinflamatorii faţă de momentul iniţial, nu se va utiliza o nouă schemă terapeutică iar pacientul va fi monitorizat anual.

• Dacă viremia HBV este detectabilă indiferent de valoare şi se constată menţinerea necroinflamaţiei la valori similare sau mai mari, pacientul va întrerupe terapia

**Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Entecavir şi Tenofovir:**

• pentru pacienţii cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe şi ACHBe la 24, 48 spt de tratament şi la 24 spt post-terapie

• verificarea viremiei la 12 spt, la 24 spt, la 48 spt şi la fiecare 24 spt până la obţinerea seroconversiei şi a negativării viremiei, apoi încă 2 determinări la interval de 24 săptămâni fiecare

• Dacă în spt 24 viremia HBV nu a scăzut cu cel puţin 2 log10, se recomandă întreruperea terapiei, considerându-se rezistenţă primară

• Dacă viremia HBV se menţine la săptămâna 48 peste 1000 ui/ml se ia în discuţie rezistenţa secundară şi se poate continua terapia 6 luni cu reevaluare

• Dacă viremia HBV este detectabilă indiferent de valoare se continuă terapia până la obţinerea seroconversiei în sistemul HBs şi încă 6 luni de consolidare, după seroconversie, cu monitorizare: viremie, AgHBs/ACHBs şi AgHBe/ACHBe la 6 luni până la obţinerea nedetectabilităţii viremiei şi 12 luni după ce viremia devine nedetectabilă.

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

**Figura 6 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatită cronică VHB în cazul schemelor terapeutice conţinând interferon**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| **interferon alfa 2b** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|

\_\_\_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_\_\_

| **Viremie spt 24** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|

v

/ \

/ \

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_v\_ \_\_\_v\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Scade cu < 2 log10 | | Scade cu > 2 log10 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| |

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| |<----------| | Continuare 48 spt |

| **Stop terapie** | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| |<----| |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|<--| | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| | | **Viremie spt 48 (EOT)**|

| | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | / \

| | \_\_\_\_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_\_\_

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| > 2000 ui/ml | | < 2000 ui/ml |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| |

| \_\_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_\_\_

| | **Fibroactitest** |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| / \

| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_v\_ \_\_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_\_

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| Menţinere ANI || Reducere ANI |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_||\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|

\_\_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_\_

| **Monitorizare** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**Figura 7 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatita cronică VHB sub terapia cu analogi nucleozidici/nucleotidici**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| **Schema iniţială de tratament** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| **Entecavir, Tenofovir** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Viremie spt 24 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

/ \

\_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_ \_\_v\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Scădere cu | | Scădere cu |

| >/= 2 log10| | < 2 log10 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| \

\_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_v\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Viremie spt 48 | | Rezistenţă primară |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

/ \ |

\_\_\_v\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_v\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_\_\_

| nedetectabilă | | > 1000 ui/ml | | **Stop terapie** |

| sau valoare | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| sub 1000 ui/ml| | ^

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| \_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| | Se ia în discuţie rezistenţa dobândită dacă nu se |

| | constată o scădere cu > 2 log faţă de valoarea de |

| | la evaluarea anterioară |

| | Se poate continua terapia încă 6 luni urmând ca |

| | schema să fie reevaluată după acest interval |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

\_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Continuare terapie până la obţinerea seroconversiei în sistemul HBs şi încă |

| 6 luni de consolidare, după seroconversie, cu monitorizare: viremie, |

| AgHBs/ACHBs şi AgHBe/ACHBe la: |

| • 6 luni până la obţinerea nedetectabilităţii viremiei |

| • 12 luni după ce viremia devine nedetectabilă |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

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

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

În acest moment pacienţii care îndeplinesc criteriile de includere pot primi terapie cu Entecavir sau Tenofovir conform schemei terapeutice şi de monitorizare identică cu cea a pacienţilor naivi

**9.3. CIROZA HEPATICĂ COMPENSATĂ**

În acest moment nu există terapie antivirală specifică pentru această categorie de pacienţi

**9.4. CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ**

În acest moment nu există terapie antivirală specifică pentru această categorie de pacienţi

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

• se tratează virusul replicativ;

• la replicarea Virusului VHB se va introduce schema terapeutică cu Interferon alfa 2b conform schemei şi monitorizării pacienţilor naivi cu hepatită cronică VHB

• la replicarea virusului VHC sau ambele virusuri active se va introduce schema de terapie şi monitorizare pentru pacienţii naivi cu hepatită cronică VHC

**9.6. COINFECŢIE VHB-HIV - fără criterii de iniţiere a terapiei ARV**

**Criterii de includere în tratament:**

• ca la monoinfecţia cu VHB;

• alegerea tratamentului depinde de instituirea sau nu a terapiei HAART

**9.6.1. Tratament doar pentru VHB**

**Schema de tratament**

**• Interferon standard α-2b**

- Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/m2/administrare (100000 ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.

- Durata terapiei: 48 de săptămâni

**9.6.2. Tratament doar pentru HIV - fără criterii de iniţiere a terapiei antivirale faţă de VHB**

**Pacientul va fi adresat unui Centru specializat în tratamentul HIV**

**9.6.3. Tratament combinat HIV-VHB**

**Criterii de includere în tratament:**

• ca la hepatita cu VHB (AgHBe pozitiv sau negativ) şi HIV;

**9.6.4. Pacienţii cu ciroză VHB şi HIV - naivi**

În acest moment nu există terapie antivirală pentru ciroza hepatică VHB pentru această categorie de pacienţi

**9.7. COINFECŢIE VHB + VHD**

**Criterii de includere în tratament:**

• biochimic:

- ALT >/= 2 x N.

• virusologic:

- AgHBs pozitiv;

- AgHBe pozitiv/negativ;

- IgG anti-HVD pozitiv;

- ADN - VHB pozitiv sau negativ;

- ARN - VHD pozitiv.

• vârsta - peste 3 ani

• Evaluarea fibrozei şi a activităţii necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienţilor cu TGP normal, viremie VHB > 2000 ui/ml şi/sau viremie VHD pozitivă indiferent de valoare. Dacă evaluarea histologică arată cel puţin F1 sau A1 pacienţii sunt eligibili pentru medicaţia antivirală (prin urmare oricare dintre situaţiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicaţie de terapie antivirală la viremie > 2000 ui/ml). Se acceptă de asemenea Fibroscan la o valoare de peste 7 KPa.

**Schema de tratament**

**• Interferon standard α-2b**

- Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/m2/administrare (100000 ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.

- Durata terapiei: 48 de săptămâni

Se monitorizează biochimic la fiecare 3 luni

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

Imunosupresie (tratament chimioterapic şi/sau imunosupresor)

În acest moment nu există terapie antivirală pentru ciroza hepatică VHB pentru această categorie de pacienţi

**10. Purtători inactivi de AgHBs**

Categoria de pacienţi cu AgHBs pozitiv şi:

• ALT, AST normale

• ADN VHB sub 2000 UI/ml

• Anti HBe pozitiv

• F0 A0, F1 A0

Pentru această categorie de pacienţi se determină AgHBs cantitativ, în funcţie de care se stabileşte conduita terapeutică:

10.1 AgHBs cantitativ sub 1000 UI/ml - pacientul se monitorizează la 6 luni clinic, ALT, AST. În cazul în care ALT, AST au valori peste valoarea normală se tratează şi monitorizează ca pacientul cu hepatită cronică cu VHB naiv.

10.2 AgHBs cantitativ peste 1000 UI/ml - pacientul se tratează şi monitorizează ca pacientul cu hepatită cronică cu VHB naiv."

ANEXA 15

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

**"B. Forme farmaceutice orale cu eliberare prelungită**

**I. Indicaţii:**

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

ANEXA 16

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

**"I. Indicaţii:**

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

ANEXA 17

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

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

**I. Indicaţii:**

Schizofrenie, tulburare bipolară - episod maniacal şi prevenţia recurenţei

Psihiatrie pediatrică

Schizofrenia la adolescenţi cu vârsta de 15 ani şi peste

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

**II. Doze:** 10 - 30 mg/zi

**III. Criterii de includere:**

Diagnostic ICD 10

**IV. Monitorizare:**

Toleranţă, eficacitate

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

**VI. Prescriptori:**

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

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

**B. Forme farmaceutice parenterale cu eliberare prelungită**

**I. Indicaţii**:

Tratament de întreţinere la pacienţii adulţi cu schizofrenie stabilizaţi cu aripiprazol oral

**I. Doze:**

400 mg/lună (după prima injecţie, tratamentul cu aripiprazol oral se mai administrează 14 zile consecutive)

**II. Criterii de includere:** Diagnostic ICD 10.

**III. Monitorizare:**

Toleranţă, eficacitate,

**IV. Evaluare:**

2 - 3 luni.

**V. Prescriptori:**

Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie"

ANEXA 18

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

**"I. Indicaţii:**

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

**VII. Prescriptori:**

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

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

ANEXA 19

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

**"I. Indicaţii:**

2. Tulburare bipolară - prevenirea recurenţelor la pacienţii cu predominenţa episoadelor depresive cu vârsta peste 18 ani ..............

**VI. Prescriptori:**

1. Pentru epilepsie:

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

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

------------

\*) Sintagma "transmise de din specialitatea" nu este corectă din punct de vedere gramatical, însă ea este reprodusă exact în forma în care a fost publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 172 bis din 12 martie 2015.

ANEXA 20

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

**"I. Indicaţii:**

a. Psihiatrie adulţi - pacienţi cu schizofrenie rezistentă la tratament şi pacienţi cu schizofrenie, care prezintă reacţii adverse neurologice severe, care nu răspund la alte antipsihotice, incluzând antipsihoticele atipice.

Tulburări psihotice în boala Parkinson în cazurile în care tratamentul standard a eşuat (indicaţie de tip IA)

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

**II. Doze:** 200 - 600 mg/zi cu titrare treptată de la 12,5 - 25 mg"

ANEXA 21

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

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

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

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

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

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

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

**II. Doze şi mod de administrare**

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

**III. Monitorizarea tratamentului**

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

- clinic: toleranţă individuală, semne/simptome de reacţie alergică;

- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală şi postprandială în funcţie de fiecare caz în parte), HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, parametrii funcţiei renale înainte de iniţierea tratamentului şi periodic ulterior.

**IV. Contraindicaţii**

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

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

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

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

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

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

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

**VII. Prescriptori.** Iniţierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competenţă/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi (medicină internă, medicină de familie) în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală şi aprobarea casei de asigurări de sănătate."

ANEXA 22

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

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

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

**tratament adjuvant asociat (dubla terapie)**

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

**II. Doze şi mod de administrare**

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

**III. Monitorizarea tratamentului**

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

- clinic: toleranţă individuală, semne/simptome de reacţie alergică;

- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală şi postprandială în funcţie de fiecare caz în parte), HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, parametrii funcţiei renale înainte de iniţierea tratamentului şi periodic ulterior.

**IV. Contraindicaţii**

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

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

**Generale.**

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

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

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

**VI. Retratament:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

**VII. Prescriptori:** Iniţierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competenţă/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi (medicină internă, medicină de familie) în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală şi aprobarea casei de asigurări de sănătate."

ANEXA 23

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

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

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

• la pacienţi controlaţi inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care au fost deja trataţi cu asocierea dintre sitagliptin şi metformin.

• La pacienţii controlaţi inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin şi o sulfoniluree - terapie triplă

• La pacienţii controlaţi inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin şi un agonist PPARy (tiazolidindionă) - terapie triplă

• La pacienţii la care doza stabilă de insulină şi metformin în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat - terapie triplă

**II. Doze şi mod de administrare**

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

**III. Monitorizarea tratamentului:**

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

- clinic: toleranţă individuală, semne/simptome de reacţie alergică;

- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală şi postprandială în funcţie de fiecare caz în parte), HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, parametrii funcţiei renale înainte de iniţierea tratamentului şi periodic ulterior.

**IV. Contraindicaţii**

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

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

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

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

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

**VI. Retratament:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

**VII. Prescriptori:** Iniţierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competenţă/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi (medicină internă, medicină de familie) în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală şi aprobarea casei de asigurări de sănătate."

ANEXA 24

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

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

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

**II. Doze şi mod de administrare**

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

**III. Monitorizarea tratamentului**

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

- clinic: toleranţă individuală, semne/simptome de reacţie alergică;

- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală şi postprandială în funcţie de fiecare caz în parte), HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, parametrii funcţiei renale înainte de iniţierea tratamentului şi periodic ulterior.

**IV. Contraindicaţii**

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

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

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

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

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

**VI. Retratament:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

**VII. Prescriptori:** Iniţierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competenţă/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi (medicină internă, medicină de familie) în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală şi aprobarea casei de asigurări de sănătate."

ANEXA 25

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

"1. Definiţie

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

1. Indicaţii:

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

2. Criterii de includere a pacienţilor

Diagnosticul de bronhopneumonie cronică obstructivă

1. Clinic

a. Tuse

• cronică: minim trei luni pe an, doi ani consecutiv = diagnostic de bronşită cronică,

• deseori productivă, cu spută mucoasă şi uneori mucopurulentă

• predominant matinală ("toaleta bronşică")

b. - Dispnee

• simptomul central în BPOC

• apare iniţial la eforturi mari: alergat, cărat greutăţi mari, muncă fizică grea

• pacientul nu mai poate face aceleaşi eforturi ca persoanele de aceeaşi vârstă cu el

c. Examenul fizic

• obezitate sau hipoponderalitate

• semne de obstrucţie: expir prelungit (durata auscultatorie a expirului este egală sau mai lungă decât a inspirului), raluri sibilante şi ronflante, expir cu buzele ţuguiate

• semne de hiperinflaţie: torace "în butoi" (diametru anteroposterior mărit)

• hipersonoritate la percuţie, diminuarea murmurului vezicular, atenuarea zgomotelor cardiace

• semne de cord pulmonar cronic: galop drept, edeme gambiere (până la anasarcă)

• hepatomegalie de stază, jugulare turgescente

• semne de insuficienţă respiratorie: cianoză centrală, flapping tremor, alterarea stării de conştienţă

**2. Spirometric**

Obstrucţia căilor aeriene este definită ca:

- VEMS < 80% din valoarea prezisă şi

- VEMS/CVF < 70% din valoarea prezisă

VEMS - volum expirator maxim în prima secundă

CVF - capacitate vitală forţată

3. Iniţierea tratamentului şi doze

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

**4. Monitorizarea tratamentului**

Se face pe baza semnelor clinice şi spirometrie

**5. Întreruperea tratamentului**

- Apariţia semnelor de hipersensibilitate: reacţii alergice, angioedem (inclusiv dificultăţi la respiraţie sau înghiţire, umflare a limbii, buzelor şi feţei), urticarie sau erupţii cutanate

- Bronhospasm paradoxal

- Agravarea bolii

- Apariţia efectelor\*) sistemice

- Apariţia efectelor\*) cardiovasculare: creşterea alurii ventriculare, a tensiunii arteriale, semen EKG (aplatizarea undei T, prelungirea intervalului QT, subdenivelarea segmentului QT

- Hipokaliemie semnificativă care poate genera reacţii cardiovasculare

- Hiperglicemie semnificativă în special la pacienţii cu diabet zaharat.

------------

\*) În Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 172 bis din 12 martie 2015, acest cuvânt era indicat, în mod eronat, ca fiind "efector".

**6. Prescriptori**

Iniţierea se va face de către medicii din specialitatea pneumologie, alergologie, medicină internă iar continuarea se poate face şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală".

ANEXA 26

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

"I. Definiţie

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

II. Indicaţii:

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

III. Criterii de includere a pacienţilor

Diagnosticul de bronhopneumonie cronică obstructivă

**1. Clinic**

a. Tuse

• cronică: minim trei luni pe an, doi ani consecutiv = diagnostic de bronşită cronică,

• deseori productivă, cu spută mucoasă şi uneori mucopurulentă

• predominant matinală ("toaleta bronşică")

b. - Dispnee

• simptomul central în BPOC

• apare iniţial la eforturi mari: alergat, cărat greutăţi mari, muncă fizică grea;

• pacientul nu mai poate face aceleaşi eforturi ca persoanele de aceeaşi vârstă cu el

c. Examenul fizic

• obezitate sau hipoponderalitate

• semne de obstrucţie: expir prelungit (durata auscultatorie a expirului este egală sau mai lungă decât a inspirului), raluri sibilante şi ronflante, expir cu buzele ţuguiate

• semne de hiperinflaţie: torace "în butoi" (diametru anteroposterior mărit)

• hipersonoritate la percuţie, diminuarea murmurului vezicular, atenuarea zgomotelor cardiace

• semne de cord pulmonar cronic: galop drept, edeme gambiere (până la anasarcă)

• hepatomegalie de stază, jugulare turgescente

• semne de insuficienţă respiratorie: cianoză centrală, flapping tremor, alterarea stării de conştienţă

**2. Spirometric**

Obstrucţia căilor aeriene este definită ca:

- VEMS < 80% din valoarea prezisă şi

- VEMS/CVF < 70% din valoarea prezisă

VEMS - volum expirator maxim în prima secundă

CVF - capacitate vitală forţată

IV. Iniţierea tratamentului şi doze

Glicopironiu este indicat ca tratament bronhodilatator de întreţinere. Întrucât schema terapeutică cu glicopironiu este mai ieftină decât cea cu tiotropiu, la pacienţii naivi care nu au fost trataţi anterior cu antimuscarinice cu durata foarte lungă de acţiune, tratamentul se iniţiază cu glicopironiu, iar doza recomandată constă în inhalarea conţinutului unei capsule, o dată pe zi, utilizând inhalatorul.

**V. Monitorizarea tratamentului**

Se face pe baza semnelor clinice şi spirometrie.

**VI. Întreruperea tratamentului**

- Apariţia semnelor de hipersensibilitate: reacţii alergice, angioedem (inclusiv dificultăţi la respiraţie sau înghiţire, umflare a limbii, buzelor şi feţei), urticarie sau erupţii cutanate

- Bronhospasm paradoxal

- Efecte anticolinergice

VII. Prescriptori

Iniţierea se va face de către medicii din specialitatea pneumologie, alergologie, medicină internă iar continuarea se poate face şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală"

ANEXA 27

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

"Indicaţii

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

**Tratament**

**Obiectivul tratamentului**

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

**Doze**

1. Doza iniţială

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

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

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

a. dacă Hb creşte cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni sau valoarea Hb se apropie de 12 g/dl (7,45 mmol/l), se reduce doza cu 25%;

b. dacă Hb creşte cu mai puţin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se creşte doza cu 25%;

c. dacă Hb creşte cu 0,5 - 1 g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE (agenţi de stimulare a eritropoezei) nu se modifică.

2. După atingerea Hb ţintă, doza de metoxipolietilenglicol epoietin beta se reduce cu 25% pe lună până la doza de întreţinere, respectiv doza minimă care asigură menţinerea nivelului ţintă al Hb. Administrarea se face pe cale subcutanată sau intravenoasă, o dată la două săptămâni sau subcutanat o dată pe lună. La pacienţii trataţi o dată la fiecare 2 săptămâni, a căror valoare a hemoglobinei este de peste 10 g/d (6,21 mmol/l), se poate administra MPGE o dată pe lună, în doză de 2 ori mai mare decât doza administrată anterior o dată la fiecare 2 săptămâni. Doza de întreţinere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menţine între 11 - 12 g/dL. Tratamentul cu MPGE este întrerupt dacă:

d. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi trataţi cu metoxipolietilenglicol epoietin beta este mai mare de 13,5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;

e. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5 - 1 g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1 - 2 unităţi de masă eritrocitară pentru menţinerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub 10 x 109/L) şi hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roşii (sub 5% eritroblaşti, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roşii) şi evidenţierea anticorpilor serici blocanţi anti-eritropoietină.

**Monitorizare**

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreţinere şi lunar după stabilirea dozei de întreţinere.

2. Indicele de saturare a transferinei şi feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu metoxipolietilenglicol epoetinum beta.

**Prescriptori**

Medici din specialitatea nefrologie."

ANEXA 28

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

**"Indicaţii**

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

**Tratament**

**Obiectivul tratamentului**

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

**Doze**

**Doza iniţială**

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

**Ajustarea dozei iniţiale**

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

1. dacă Hb creşte cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 50%;

2. dacă Hb creşte cu mai puţin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se creşte doza cu 50%;

3. dacă Hb creşte cu 0,5 - 1g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.

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

**Doza de întreţinere**

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

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

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

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

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

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

1. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi trataţi cu epoetinum zeta este mai mare de 13,5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;

2. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5 - 1 g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1 - 2 unităţi de masă eritrocitară pentru menţinerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub 10 x 109/L) şi hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roşii (sub 5% eritroblaşti, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roşii) şi evidenţierea anticorpilor serici blocanţi anti-eritropoietină.

**Monitorizare**

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreţinere şi lunar după stabilirea dozei de întreţinere.

2. Indicele de saturare a transferinei şi feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu epoetin.

**Prescriptori**

Medici din specialitatea nefrologie"

---------------