ORDIN Nr. 1301/500/2008 din 11 iulie 2008 - Partea I

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

*Text în vigoare începând cu data de 28 februarie 2017*

*REALIZATOR: COMPANIA DE INFORMATICĂ NEAMŢ*

*Text actualizat prin produsul informatic legislativ LEX EXPERT în baza actelor normative modificatoare, publicate în Monitorul Oficial al României, Partea I, până la 28 februarie 2017.*

***Act de bază***

**#B**: *Ordinul ministrului sănătăţii publice şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008*

***Acte modificatoare***

**#M1**: *Ordinul ministrului sănătăţii publice şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1745/780/2008*

**#M2**: *Ordinul ministrului sănătăţii publice şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1941/872/2008*

**#M3**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 461/477/2010*

**#M4**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 423/118/2012*

**#M5**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 961/536/2013*

**#M6**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 361/238/2014*

**#M7**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 773/484/2014*

**#M8**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 275/162/2015*

**#M9**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 968/524/2015*

**#M10**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1317/993/2015*

**#M11**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1379/1023/2015*

**#M12**: *Rectificarea publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 850 din 16 noiembrie 2015*

**#M13**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1463/1036/2016*

**#M14**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 192/142/2017*

*Modificările şi completările efectuate prin actele normative enumerate mai sus sunt scrise cu font italic. În faţa fiecărei modificări sau completări este indicat actul normativ care a efectuat modificarea sau completarea respectivă, în forma* ***#M1****,* ***#M2*** *etc.*

**#B**

Văzând Referatul de aprobare al Direcţiei generale politici, strategii şi managementul calităţii în sănătate din cadrul Ministerului Sănătăţii Publice nr. E.N. 7.547 din 11 iulie 2008 şi al directorului general al Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. D.G. 2.004 din 11 iulie 2008,

având în vedere prevederile:

- art. 406 alin. (1) lit. g) şi art. 243 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare;

- 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;

în temeiul art. 281 alin. (2) din Legea nr. 95/2006, cu modificările şi completările ulterioare, al art. 7 alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. 862/2006\*) privind organizarea şi funcţionarea Ministerului Sănătăţii Publice, 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 publice** şi **preşedintele Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate** emit următorul ordin:

**#CIN**

***\*)*** *Hotărârea Guvernului nr. 862/2006 a fost abrogată. A se vedea Hotărârea Guvernului nr. 144/2010.*

**#B**

ART. 1

Se aprobă protocoalele 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, denumite în continuare protocoale terapeutice, prevăzute în anexele nr. 1 şi 2, care fac parte integrantă din prezentul ordin.

ART. 2

(1) În înţelesul prezentului ordin, termenii şi noţiunile folosite au următoarele semnificaţii:

a) prescriere limitată - prescrierea medicamentelor în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate este limitată la indicaţia/indicaţiile medicală/medicale prevăzută/prevăzute în protocoalele terapeutice;

b) cod de restricţie - cod unic atribuit unei prescrieri limitate. Modalitatea de implementare a codurilor de restricţie se va stabili prin ordin al ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate.

(2) Condiţiile privind prescrierile limitate ale 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, şi codurile de restricţie ale acestora sunt prevăzute în anexa nr. 2.

ART. 3

(1) Protocoalele terapeutice constituie baza de prescriere şi monitorizare a medicamentelor care se acordă asiguraţilor pe bază de prescripţie medicală eliberată de medicii care sunt în relaţie contractuală cu casele de asigurări de sănătate.

(2) Respectarea schemelor terapeutice stabilite conform protocoalelor terapeutice prevăzute în anexele nr. 1 şi 2 este obligatorie pentru medicii aflaţi în relaţie contractuală cu casele de asigurări de sănătate.

**#M2**

*(3) Până la data de 31 decembrie 2008, medicii aflaţi în relaţie contractuală cu casele de asigurări de sănătate au obligaţia de a proceda la evaluarea bolnavilor pe care îi au în evidenţă, în vederea adaptării schemelor terapeutice în conformitate cu prevederile prezentului ordin.*

**#B**

ART. 4

Iniţierea şi continuarea tratamentului specific unei afecţiuni de către medicii aflaţi în relaţie contractuală cu casele de asigurări de sănătate se realizează cu respectarea prevederilor fiecărui protocol terapeutic.

**#M6**

ART. 5

*Prescrierea, eliberarea şi decontarea medicamentelor corespunzătoare 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, cu modificările şi completările ulterioare, în baza protocoalelor terapeutice, se realizează după cum urmează:*

*a) în conformitate cu prevederile Contractului-cadru privind condiţiile acordării asistenţei medicale în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate, aprobat prin hotărâre a Guvernului, şi ale Normelor metodologice de aplicare a Contractului-cadru privind condiţiile acordării asistenţei medicale în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate, aprobate prin ordin al ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate, pentru denumirile comune internaţionale cuprinse în lista menţionată mai sus, notate cu (\*\*) şi (\*\*\*) în sublista A, (\*\*), (\*\*\*) şi (\*\*\*\*) în sublista B, (\*\*), (\*\*\*) şi (\*\*\*\*) în secţiunea C1 a sublistei C şi (\*\*) în secţiunea C3 a sublistei C;*

*b) în conformitate cu prevederile Hotărârii Guvernului pentru aprobarea programelor naţionale de sănătate şi ale Normelor tehnice de realizare a programelor naţionale de sănătate, aprobate prin ordin al ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate, pentru denumirile comune internaţionale cuprinse în lista menţionată mai sus, notate cu (\*\*), (\*\*\*) şi (\*\*\*\*) în secţiunea C2 a sublistei C.*

**#B**

ART. 6

Protocoalele terapeutice vor fi revizuite periodic.

ART. 7

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

ART. 8

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

ANEXA 1

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

|**NR. ANEXĂ**| **COD** | **TIP**| **DENUMIRE** |

| | **PROTOCOL**| | |

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

| 1. | 1 | A001E | DCI| ORLISTATUM |

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

| 1. | 2 | A002C | DCI| PALONOSETRONUM |

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

**#M11**

*| 1. | 3 | \*\*\* Abrogată |*

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

**#M13**

*| 1. | 4 | A004C | DCI| ONDASETRONUM, GRANISETRONUM |*

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

**#B**

| 1. | 5 | A005E | DCI| PARICALCITOLUM |

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

| 1. | 6 | A006E | DCI| CALCITRIOLUM |

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

**#M13**

*| 1. | 7 | \*\*\* Abrogată |*

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

**#B**

| 1. | 8 | A008E | DCI| IMIGLUCERASUM |

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

| 1. | 9 | A010N | DCI| COMPLEX DE HIDROXID FER (III) SUCROZĂ |

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

| 1. | 10 | A014E | DCI| AGALSIDASUM BETA |

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

| 1. | 11 | A015E | DCI| INSULINUM LISPRO |

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

| 1. | 12 | A016E | DCI| INSULINUM ASPART |

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

| 1. | 13 | A017E | DCI| INSULINUM LISPRO |

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

| 1. | 14 | A018E | DCI| INSULINUM ASPART |

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

**#M13**

*| 1. | 14 | A019E | DCI| INSULINUM GLULIZINA |*

*| | bis| | | |*

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

*| 1. | 15 | A020E | DCI| PIOGLITAZONUM |*

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

**#B**

| 1. | 16 | A021E | DCI| ACIDUM TIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM) |

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

| 1. | 17 | A022E | DCI| SITAGLIPTINUM |

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

| 1. | 18 | A023E | DCI| INSULINUM DETEMIR |

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

| 1. | 19 | A024E | DCI| INSULINUM GLARGINE |

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

| 1. | 20 | A025E | DCI| COMBINAŢII (PIOGLITAZONUM + METFORMIN) |

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

**#M11**

*| 1. | 21 | \*\*\* Abrogată |*

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

*| 1. | 22 | \*\*\* Abrogată |*

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

**#B**

| 1. | 23 | A028E | DCI| EXENATIDUM |

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

| 1. | 24 | A029E | DCI| INSULINUM LISPRO |

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

**#M13**

*| 1. | 25 | A030Q | DCI| AGLUCOSIDASUM ALFA |*

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

**#M11**

*| 1. | 26 | \*\*\* Abrogată |*

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

**#B**

| 1. | 27 | AE01E | | PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN DIABETUL ZAHARAT |

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

| 1. | 28 | B008D | | PROTOCOL PENTRU PROFILAXIA ŞI TRATAMENTUL |

| | | | | TROMBOEMBOLISMULUI VENOS ÎN AMBULATOR |

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

| 1. | 29 | B009I | DCI| CLOPIDOGRELUM |

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

| 1. | 30 | B009N | DCI| EPOETINUM BETA |

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

| 1. | 31 | B010N | DCI| EPOETINUM ALFA |

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

**#M13**

*| 1. | 32 | \*\*\* Abrogată |*

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

**#B**

| 1. | 33 | B011N | DCI| DARBEPOETINUM ALFA |

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

| 1. | 34 | B013K | | MEDICAŢIA ADJUVANTĂ TERAPIEI ANTIVIRALE ÎN HEPATITE |

| | | | | CRONICE |

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

| 1. | 35 | B014I | DCI| SULODEXIDUM |

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

| 1. | 36 | B015D | DCI| EPTACOG ALFA ACTIVATUM |

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

| 1. | 37 | B016I | DCI| DIOSMINUM |

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

**#M13**

*| 1. | 38 | \*\*\* Abrogată |*

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

*| 1. | 39 | BD01D | | PROTOCOL TERAPEUTIC AL HEMOFILIEI A şi B şi AL BOLII|*

*| | | | | VON WILLEBRAND |*

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

*| 1. | 40 | \*\*\* Abrogată |*

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

**#B**

| 1. | 41 | C002I | DCI| ALPROSTADILUM |

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

| 1. | 42 | C003I | DCI| IVABRADINUM |

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

| 1. | 43 | C004I | DCI| ACID OMEGA-3-ESTERI ETILICI |

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

| 1. | 44 | C005I | DCI| SARTANI ÎN INSUFICIENŢA CARDIACĂ |

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

| 1. | 45 | C008N | DCI| IRBESARTANUM |

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

| 1. | 46 | CE01E | | PROTOCOL DE PRESCRIERE A MEDICAMENTELOR |

| | | | | HIPOLIPEMIANTE |

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

**#M11**

*| 1. | 47 | CI01I | DCI| Protocol terapeutic în hipertensiunea arterială |*

*| | | | | pulmonară: SILDENAFILUM, BOSENTANUM, AMBRISENTANUM, |*

*| | | | | MACITENTANUM, RIOCIGUAT |*

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

**#B**

| 1. | 48 | D001L | DCI| DERMATOCORTICOIZI |

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

| 1. | 49 | G001C | DCI| CABERGOLINUM |

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

| 1. | 50 | G002N | DCI| ESTRADIOLUM VALERAT + DIENOGEST |

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

| 1. | 51 | G003N | DCI| FOLLITROPINUM ALFA |

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

| 1. | 52 | G004N | DCI| GANIRELIXUM |

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

| 1. | 53 | G005N | DCI| LEVONORGESTRELUM |

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

| 1. | 54 | G006N | DCI| LUTROPINA ALFA |

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

| 1. | 55 | G007N | DCI| TIBOLONUM |

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

| 1. | 56 | G008N | DCI| FOLLITROPINUM BETA |

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

| 1. | 57 | G009N | DCI| SOLIFENACINUM SUCCINAT |

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

| 1. | 58 | G010N | DCI| TOLTERODINUM/SOLIFENACINUM |

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

**#M13**

*| 1. | 59 | \*\*\* Abrogată |*

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

**#B**

| 1. | 60 | H003N | DCI| CINACALCET HIDROCLORID |

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

| 1. | 61 | H004E | DCI| CETRORELIXUM |

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

**#M3**

*| 1. | 62 | H005E | DCI| PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ACROMEGALIE ŞI GIGANTISM |*

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

*| 1. | 63 | H006C | DCI| PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU TUMORILE NEUROENDOCRINE |*

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

*| 1. | 64 | \*\*\* Abrogată |*

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

**#M6**

*| 1. | 65 | \*\*\* Abrogată |*

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

**#M3**

*| 1. | 66 | \*\*\* Abrogată |*

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

**#B**

| 1. | 67 | H011Q | DCI| SOMATROPINUM |

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

**#M3**

*| 1. | 68 | \*\*\* Abrogată |*

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

**#B**

| 1. | 69 | J001G | DCI| IMUNOGLOBULINĂ NORMALĂ PENTRU ADMINISTRARE |

| | | | | INTRAVASCULARĂ |

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

| 1. | 70 | J002N | DCI| RIBAVIRINUM |

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

| 1. | 71 | J003N | DCI| PEGINTERFERONUM ALFA 2B |

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

| 1. | 72 | J004N | DCI| PEGINTERFERONUM ALFA 2A |

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

| 1. | 73 | J005N | DCI| LAMIVUDINUM |

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

| 1. | 74 | J006N | DCI| INTERFERONUM ALFA 2B |

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

| 1. | 75 | J007N | DCI| INTERFERONUM ALFA 2A |

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

| 1. | 76 | J008N | DCI| ENTECAVIRUM |

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

| 1. | 77 | J009N | DCI| ADEFOVIRUM DIPIVOXILUM |

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

| 1. | 78 | J010D | DCI| CASPOFUNGINUM |

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

| 1. | 79 | J012B | DCI| VORICONAZOLUM |

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

| 1. | 80 | L001G | DCI| MITOXANTRONUM |

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

| 1. | 81 | L002G | DCI| TRATAMENT IMUNOMODULATOR - SCLEROZĂ MULTIPLĂ |

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

| 1. | 82 | L003C | DCI| FULVESTRANTUM |

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

| 1. | 83 | L004C | DCI| BEVACIZUMABUM |

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

| 1. | 84 | L008C | DCI| IMATINIBUM |

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

| 1. | 85 | L012C | DCI| BORTEZOMIBUM |

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

**#M6**

*| 1. | 86 | \*\*\* Abrogată |*

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

**#B**

| 1. | 87 | L014C | DCI| RITUXIMABUM |

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

| 1. | 88 | L015D | DCI| ANAGRELIDUM |

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

| 1. | 89 | L016C | DCI| INTERFERON ALFA 2B |

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

| 1. | 90 | L022B | DCI| EPOETINUM ÎN ANEMIA ONCOLOGICĂ |

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

**#M11**

*| 1. | 91 | \*\*\* Abrogată |*

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

**#B**

| 1. | 92 | L025C | DCI| CYPROTERONUM |

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

| 1. | 93 | L026C | DCI| TRASTUZUMABUMUM |

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

**#M13**

*| 1. | 94 | \*\*\* Abrogată |*

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

*| 1. | 95 | \*\*\* Abrogată |*

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

*| 1. | 96 | \*\*\* Abrogată |*

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

**#B**

| 1. | 97 | L031C | DCI| ERLOTINIBUM |

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

| 1. | 98 | L032C | DCI| FILGRASTIMUM/PEGFILGRASTIMUM |

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

| 1. | 99 | L033C | DCI| TRASTUZUMABUM |

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

| 1. |100 | L034K | | BOALĂ CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ |

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

**#M13**

*| 1. |101 | \*\*\* Abrogată |*

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

**#B**

| 1. |102 | L037C | DCI| CETUXIMABUM |

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

| 1. |103 | L038C | DCI| SORAFENIBUM |

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

**#M14**

*| 1. |104 | L039M | DCI| PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ |*

*| | | | | PRIVIND UTILIZAREA AGENŢILOR BIOLOGICI: |*

*| | | | | ADALIMUMABUM\*\*, ETANERCEPTUM\*\*, ABATACEPTUM\*\*, |*

*| | | | | TOCILIZUMABUM\*\*, GOLIMUMABUM\*\* |*

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

*| 1. |105 | L040M | DCI| PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTROPATIA PSORIAZICĂ PRIVIND|*

*| | | | | UTILIZAREA AGENŢILOR BIOLOGICI ADALIMUMABUM\*\*, |*

*| | | | | ETANERCEPTUM\*\* (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), |*

*| | | | | GOLIMUMABUM\*\*, INFLIXIMABUM\*\* (ORIGINAL ŞI |*

*| | | | | BIOSIMILAR) |*

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

*| 1. |106 | L041M | DCI| PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN SPONDILITA ANCHILOZANTĂ |*

*| | | | | PRIVIND UTILIZAREA AGENŢILOR BIOLOGICI: |*

*| | | | | ADALIMUMABUM\*\*, CERTOLIZUMABUM\*\*Ω, ETANERCEPTUM\*\* |*

*| | | | | (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM\*\*, |*

*| | | | | INFLIXIMABUM\*\* (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR) |*

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

**#B**

| 1. |107 | L042C | DCI| SUNITINIBUM |

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

**#M14**

*| 1. |108 | L043M | DCI| PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ |*

*| | | | | PRIVIND UTILIZAREA AGENŢILOR BIOLOGICI: |*

*| | | | | INFLIXIMABUM\*\* (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), |*

*| | | | | ETANERCEPTUM\*\* (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), |*

*| | | | | ADALIMUMABUM\*\*, GOLIMUMABUM\*\*, CERTOLIZUMABUM\*\*, |*

*| | | | | RITUXIMABUM\*\*, TOCILIZUMABUM\*\*, ABATACEPTUM\*\* |*

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

**#B**

| 1. |109 | L044L | | PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN PSORIAZIS - AGENŢI BIOLOGICI |

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

| 1. |110 | L045M | | PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU COLAGENOZELE MAJORE |

| | | | | (LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC, SCLERODERMIE SISTEMICĂ, |

| | | | | DERMATO/POLIMIOZITE, VASCULITE SISTEMICE) |

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

| 1. |111 | L046C | DCI| TEMOZOLOMIDUM |

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

| 1. |112 | L047C | DCI| PEMETREXEDUM |

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

| 1. |113 | L048C | DCI| FLUDARABINUM |

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

| 1. |114 | L049C | DCI| DOCETAXELUM |

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

| 1. |115 | L050C | DCI| INTERFERONUM ALFA 2A |

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

**#M3**

*| 1. |116 | LB01B | DCI| HEPATITĂ CRONICĂ ŞI CIROZĂ HEPATICĂ CU VIRUS VHB |*

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

*| 1. |117 | LB02B | DCI| HEPATITĂ CRONICĂ ŞI CIROZĂ HEPATICĂ COMPENSATĂ CU |*

*| | | | | VHC |*

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

**#M13**

*| 1. |118 | \*\*\* Abrogată |*

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

**#M6**

*| 1. |119 | \*\*\* Abrogată |*

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

**#M13**

*| 1. |120 | M003M | DCI| ACIDUM ALENDRONICUM; ACIDUM RISEDRONICUM; ACIDUM |*

*| | | | | ZOLENDRONICUM; COMBINAŢII (ACIDUM ALENDRONICUM + |*

*| | | | | COLECALCIFEROLUM) |*

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

**#B**

| 1. |121 | N001F | DCI| MEMANTINUM |

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

| 1. |122 | N002F | DCI| MILNACIPRANUM |

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

| 1. |123 | N003F | DCI| OLANZAPINUM |

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

| 1. |124 | N004F | DCI| RISPERIDONUM |

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

| 1. |125 | N005F | DCI| QUETIAPINUM |

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

| 1. |126 | N006F | DCI| AMISULPRIDUM |

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

| 1. |127 | N007F | DCI| ARIPIPRAZOLUM |

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

| 1. |128 | N008F | DCI| CITALOPRAMUM |

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

| 1. |129 | N009F | DCI| ESCITALOPRAMUM |

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

| 1. |130 | N010F | DCI| TRAZODONUM |

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

| 1. |131 | N011F | DCI| TIANEPTINUM |

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

| 1. |132 | N012F | DCI| LAMOTRIGINUM |

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

| 1. |133 | N013F | DCI| VENLAFAXINUM |

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

| 1. |134 | N014F | DCI| DULOXETINUM |

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

| 1. |135 | N015F | DCI| FLUPENTIXOLUM |

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

| 1. |136 | N016F | DCI| CLOZAPINUM |

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

| 1. |137 | N017F | DCI| SERTINDOL |

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

| 1. |138 | N018F | DCI| ZIPRASIDONUM |

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

| 1. |139 | N019F | DCI| ZUCLOPENTHIXOLUM |

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

| 1. |140 | N020G | DCI| DONEPEZILUM |

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

| 1. |141 | N021G | DCI| RIVASTIGMINUM |

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

| 1. |142 | N022G | DCI| GALANTAMINUM |

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

| 1. |143 | N024G | DCI| RILUZOLUM |

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

| 1. |144 | N025G | | PROTOCOL DE TRATAMENT ÎN DUREREA NEUROPATĂ |

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

| 1. |145 | N026F | DCI| HIDROLIZAT DIN CREIER DE PORCINĂ |

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

| 1. |146 | N028F | DCI| PALIPERIDONUM |

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

| 1. |147 | N030C | | DURERE CRONICĂ DIN CANCER |

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

| 1. |148 | N032G | DCI| PREGABALINUM |

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

| 1. |149 | NG01G | | PROTOCOL PENTRU TERAPIA MEDICAMENTOASĂ CRONICĂ A |

| | | | | EPILEPSIEI |

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

| 1. |150 | V001D | DCI| DEFEROXAMINUM |

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

| 1. |151 | V002D | DCI| DEFERASIROXUM |

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

| 1. |152 | V003D | DCI| SEVELAMER |

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

| 1. |153 | V004N | DCI| AMINOACIZI, INCLUSIV COMBINAŢII CU POLIPEPTIDE |

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

**#M4**

*| 1. |154 | R001E | DCI| ERDOSTEINUM |*

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

**#M5**

*| 1. |155 | H006E | | PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU DIAGNOSTICUL ŞI |*

*| | | | | TRATAMENTUL COPIILOR CU DEFICIT DE HORMON DE |*

*| | | | | CREŞTERE |*

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

*| 1. |156 | L001C | DCI| ACIDUM CLODRONICUM |*

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

*| 1. |157 | L002C | DCI| ACIDUM IBANDRONICUM |*

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

*| 1. |158 | L005C | | ACIDUM PAMIDRONICUM |*

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

*| 1. |159 | L006C | | ACIDUM ZOLEDRONICUM |*

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

*| 1. |160 | D002L | DCI| ACITRETINUM |*

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

*| 1. |161 | N0020F | DCI| ATOMOXETINUM |*

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

*| 1. |162 | N0021F | DCI| METHYLFENIDATUM |*

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

*| 1. |163 | N0026G | DCI| ROTIGOTINUM |*

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

*| 1. |164 | L039C | DCI| LEUPRORELINUM |*

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

*| 1. |165 | L040C | DCI| GOSERELINUM |*

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

*| 1. |166 | L047E | DCI| TRIPTORELINUM |*

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

**#M6**

*| 1. |167 | L020F | DCI| BUPROPIONUM |*

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

**#M7**

*| 1. |168 | N03AX17 | DCI| STIRIPENTOLUM |*

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

*| 1. |169 | H01CB05 | DCI| PASIREOTIDUM |*

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

*| 1. |170 | L01BB06 | DCI| CLOFARABINUM |*

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

*| 1. |171 | L01BB07 | DCI| NELARABINUM |*

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

*| 1. |172 | L01BC08 | DCI| DECITABINUM |*

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

*| 1. |173 | L01CX01 | DCI| TRABECTEDINUM |*

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

*| 1. |174 | L01XC10 | DCI| OFATUMUMAB |*

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

**#M14**

*| 1. |175 | L01XE06 | DCI| DASATINIBUM |*

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

**#M7**

*| 1. |176 | L01XE08 | DCI| NILOTINIB |*

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

**#M13**

*| 1. |177 | L01XE10 | DCI| EVEROLIMUS (VOTUBIA) |*

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

**#M7**

*| 1. |178 | L01XE18 | DCI| RUXOLITINIBUM |*

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

*| 1. |179 | CI01I | DCI| BOSENTANUM |*

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

*| 1. |180 | C02KX02 | DCI| TAFAMIDIS |*

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

*| 1. |181 | B02BX04 | DCI| ROMIPLOSTINUM |*

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

**#M13**

*| 1. |182 | A16AX07S| DCI| SAPROPTERINUM |*

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

**#M7**

*| 1. |183 | A16AX07 | DCI| PLERIXAFOR |*

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

**#M8**

*| 1. |184 | A10BH03 | DCI| SAXAGLIPTINUM |*

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

**#M13**

*| 1. |185 | A10BX09 | DCI| DAPAGLIFLOZINUM |*

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

**#M8**

*| 1. |186 | A10BD07 | DCI| COMBINAŢII (SITAGLIPTINUM + METFORMINUM) |*

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

*| 1. |187 | A10BD10 | DCI| COMBINAŢII (SAXAGLIPTINUM + METFORMINUM) - |*

*| | | | | concentraţia 2,5 mg/1000 mg |*

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

*| 1. |188 | R03AC18 | DCI| INDACATEROLUM |*

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

*| 1. |189 | R03BB06 | DCI| GLICOPIRONIUM |*

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

**#M13**

*| 1. |190 | B03XA03 | DCI| METOXI-POLIETILENGLICOL EPOETIN BETA |*

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

**#M8**

*| 1. |191 | B03XA03 | DCI| EPOETINUM ZETA |*

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

**#M10**

*| 1. |192 | J05AX12 | DCI| DOLUTEGRAVIRUM |*

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

**#M11**

*| 1. |193 | | DCI| OMBITASVIRUM + PARITAPREVIRUM + RITONAVIRUM + |*

*| | | | | DASABUVIRUM |*

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

*| 1. |194 | B01AE07 | DCI| DABIGATRANUM ETEXILATUM |*

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

*| 1. |195 | B01AF02 | DCI| APIXABANUM |*

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

**#M13**

*| 1. |196 | \*\*\* Abrogată |*

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

**#M11**

*| 1. |197 | L01XC12 | DCI| BRENTUXIMAB VEDOTIN |*

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

*| 1. |198 | L01XE11 | DCI| PAZOPANIB |*

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

*| 1. |199 | L01XE16 | DCI| CRIZOTINIBUM |*

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

*| 1. |200 | L01XE23 | DCI| DABRAFENIBUM |*

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

*| 1. |201 | L02BX03 | DCI| ABIRATERONUM |*

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

*| 1. |202 | R03DX05 | DCI| OMALIZUMABUM |*

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

**#M13**

*| 1. |203 | A10BH02 | DCI| VILDAGLIPTINUM |*

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

*| 1. |204 | A10BX10 | DCI| LIXISENATIDUM |*

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

*| 1. |205 | B01AF01 | DCI| RIVAROXABANUM |*

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

*| 1. |206 | C10BA06 | DCI| COMBINAŢII (ROSVASTATINUM + EZETINIBUM) |*

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

*| 1. |207 | H05AA02 | DCI| TERIPARATIDUM |*

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

*| 1. |208 | L01BC07 | DCI| AZACITIDINUM |*

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

*| 1. |209 | L01XC08 | DCI| PANITUMUMABUM |*

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

*| 1. |210 | L01XE10A| DCI| EVEROLIMUS (AFINITOR) |*

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

*| 1. |211 | L01XE07 | DCI| LAPATINIBUM |*

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

*| 1. |212 | L01XE13 | DCI| AFATINIBUM |*

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

*| 1. |213 | L01XE14 | DCI| BOSUTINIBUM |*

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

*| 1. |214 | L01XE17 | DCI| AXITINIBUM |*

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

*| 1. |215 | L01XE27 | DCI| IBRUTINIBUM |*

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

*| 1. |216 | L01XX44 | DCI| AFLIBERCEPTUM |*

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

*| 1. |217 | L01XX46 | DCI| OLAPARIBUM |*

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

*| 1. |218 | L04AA31 | DCI| TERIFLUNOMIDUM |*

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

*| 1. |219 | L04AX02 | DCI| TALIDOMIDUM |*

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

*| 1. |220 | L04AX05 | DCI| PIRFENIDONUM |*

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

*| 1. |221 | R03AL05 | DCI| COMBINAŢII (ACLIDINIUM BROMIDUM + FORMOTEROLUM |*

*| | | | | FUMARAT) |*

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

*| 1. |222 | | DCI| COMBINAŢII (METOPROLOLUM + IVABRADINUM) |*

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

**#M14**

*| 1. |223 | L01XC15 | DCI| OBINUTUZUMAB |*

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

*| 1. |244 | L01XE24 | DCI| PONATINIBUM |*

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

*| 1. |225 | B02BX05 | DCI| ELTROMBOPAG |*

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

**#CIN**

***NOTE:***

***1.*** *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 423/118/2012 (****#M4****) nu a prevăzut în mod explicit completarea tabelului din anexa nr. 1 cu poziţia 154. Însă, având în vedere completarea anexei nr. 1 prin art. I pct. 1 lit. e) din Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 423/118/2012 (****#M4****), am considerat că în mod implicit se impune şi completarea tabelului cu poziţia 154.*

***2.*** *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 961/536/2013 (****#M5****) nu a prevăzut în mod explicit completarea tabelului din anexa nr. 1 cu poziţiile 155 - 166. Însă, având în vedere completarea anexei nr. 1 prin art. I pct. 36 - 47 din Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 961/536/2013 (****#M5****), am considerat că în mod implicit se impune şi completarea tabelului cu poziţiile 155 - 166.*

***3.*** *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 361/238/2014 (****#M6****) nu a prevăzut în mod explicit completarea tabelului din anexa nr. 1 cu poziţia 167. Însă, având în vedere completarea anexei nr. 1 prin art. I pct. 2 subpct. 49) din Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 361/238/2014 (****#M6****), am considerat că în mod implicit se impune şi completarea tabelului cu poziţia 167.*

***4.*** *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 773/484/2014 (****#M7****) nu a prevăzut în mod explicit completarea tabelului din anexa nr. 1 cu poziţiile 168 - 183. Însă, având în vedere completarea anexei nr. 1 prin art. I pct. 3 din Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 773/484/2014 (****#M7****), am considerat că în mod implicit se impune şi completarea tabelului cu poziţiile 168 - 183.*

***5.*** *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 275/162/2015 (****#M8****) nu a prevăzut în mod explicit completarea tabelului din anexa nr. 1 cu poziţiile 184 - 191. Însă, având în vedere completarea anexei nr. 1 prin art. I pct. 22 din Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 275/162/2015 (****#M8****), am considerat că în mod implicit se impune şi completarea tabelului cu poziţiile 184 - 191.*

***6.*** *Toate denumirile din cadrul tabelului au fost modificate în conformitate cu actele normative modificatoare.*

**#B**

**DCI: ORLISTATUM**

**CRITERIILE DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC ŞI ALEGEREA SCHEMEI TERAPEUTICE PENTRU PACIENŢII CU OBEZITATE**

Obezitatea este cea mai frecventă tulburare de nutriţie ce afectează copiii, adolescenţii şi adulţii, indiferent de sex, rasă sau stare socio-economică. Este o epidemie globală, cu o prevalenţă în continuă creştere, România ocupând locul 3 printre ţările europene. Se estimează că în lume 1,1 miliarde de persoane sunt hiperponderale, din care 312 milioane sunt obeze.

Obezitatea prezintă o problemă de sănătate publică nu numai prin prevalenţa sa la toate categoriile de vârstă, ci şi prin implicaţiile socio-economice şi mai ales prin comorbidităţile asociate care cresc riscul relativ al mortalităţii la 1,5 - 2,7: diabetul zaharat, dislipidemia, complicaţiile cardiovasculare, cancerul.

Obezitatea este o boală multifactorială, caracterizată printr-un dezechilibru între aportul de energie şi consumul de energie ale organismului.

În consecinţă, reducerea aportului energetic prin modificarea dietei, schimbarea comportamentului alimentar reprezintă alături de creşterea activităţii fizice mijloace eficiente de reducere a excesului ponderal.

Orlistatul acţionează prin inhibarea specifică şi de lungă durată a lipazelor gastrointestinale, scăzând astfel absorbţia lipidelor cu cea 30%.

Datorită mecanismului de acţiune la nivel local, este singurul agent medicamentos din clasa sa terapeutică care nu are efecte sistemice: nici asupra sistemului nervos central (insomnie, cefalee, ameţeli, anxietate, depresie, uscăciunea gurii, pierderi de memorie, atacuri de panică, parestezii) şi nici asupra sistemului cardio-vascular (tahicardie, aritmii cardiace, hipertensiune arterială).

Comparativ cu simpla modificare a stilului de viaţă, Orlistatul determină o scădere ponderală mai mare; în plus, previne mai eficient instalarea diabetului la pacienţii obezi şi contribuie la asigurarea unui control glicemic mai bun la pacienţii diabetici. Orlistatul ameliorează şi multiple alte afecţiuni asociate obezităţii, de tipul hipertensiunii arteriale, hipercolesterolemiei şi sindromului metabolic.

Cele mai frecvente reacţii adverse la administrarea de orlistat sunt cele gastrointestinale, incidenţa acestora scăzând pe măsură ce administrarea de orlistat continuă.

**I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU ORLISTAT**

**1. Categorii de pacienţi cu vârste cuprinse între 18 şi 26 ani eligibili pentru tratamentul cu orlistat**

Pacienţii cu vârste cuprinse între 18 şi 26 ani care nu realizează venituri vor primi tratament cu orlistat doar dacă:

A. Au un indice de masă corporală (IMC) >/= 30 Kg/mp cu prezenţa a cel puţin uneia din următoarele comorbidităţi: diabet zaharat tip II, dislipidemie, boală coronariană ischemică, HTA controlată terapeutic, steatoză hepatică, steato-hepatită, apnee de somn, artroze, osteoartrite, hipercorticism reactiv, tulburare gonadică; medicaţia se va administra acestor pacienţi doar dacă nu au contraindicaţii de tratament cu orlistat.

B. Au un IMC >/= 35 Kg/mp, cu sau fără comorbidităţi asociate, dacă nu au contraindicaţiile tratamentului cu orlistat.

C. S-a dovedit eşecul terapiei standard - nu s-a produs o scădere ponderală de minim 3% şi/sau nu s-au îmbunătăţit parametrii metabolici după 12 săptămâni de dietă şi activitate fizică.

C. Tratamentul trebuie iniţiat numai după excluderea disfuncţiilor endocrinologice: tiroidiene, suprarenale sau hipotalamice tumorale.

D. Nu se vor exclude de la tratament pacienţii care iau medicaţie specifică pentru comorbidităţile asociate.

E. Se vor exclude de la terapia cu orlistat pacienţii cu afectare renală, hepatică sau colestatică (de altă etiologie decât cea steatozică), gastrointestinală (sindroame de malabsorbţie) sau pulmonară (cu excepţia astmului bronşic sau a apneei de somn).

F. Nu se va administra Orlistat pacientelor însărcinate sau care alăptează.

**2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu orlistat (evaluări nu mai vechi de 8 săptămâni):**

A. Caracteristici antropometrice şi date clinice generale:

a. Vârstă

b. Dovada includerii într-un program de învăţământ şi dovada nerealizării de venituri

b. Măsurare talie, greutate corporală, circumferinţă abdominală, circumferinţa şoldului şi raportul talie/şold.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea:

- etapelor şi ritmului de creştere în greutate;

- rezultatelor eventualei terapii urmate (terapie standard comportamentală - dietă şi activitate fizică sau terapie medicamentoasă);

- antecedentelor fiziologice şi patologice;

- apariţiei şi evoluţiei comorbidităţilor asociate.

**3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 8 săptămâni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru iniţierea tratamentului cu orlistat:**

- Biochimie generală: glicemie, test de toleranţă la glucoză oral sau hemoglobina glicozilată la pacienţii cu diabet zaharat, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride, TGO, TGP, markeri de hepatită virală la pacienţii cu valori crescute ale transaminazelor, uree, creatinină;

- EKG, consult cardiologie;

- Dozări hormonale: TSH, free T4, catecolamine plasmatice sau metaboliţii lor la pacienţii cu HTA controlată terapeutic, cortizol plasmatic, LH, FSH, PRL la femeile cu dereglările ciclului menstrual, testosteron plasmatic şi prolactină la bărbaţi;

- Ecografie utero-ovariană la femeile cu dereglări ale ciclului menstrual.

**II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT AL PACIENŢILOR OBEZI**

Pacienţii eligibili vor fi prioritizaţi în funcţie de vârstă, IMC, topografia ţesutului adipos şi prezenţa complicaţiilor specifice obezităţii (metabolice, cardio-vasculare, respiratorii, endocrine, osteo-articulare) documentate:

1. IMC >/= 30 Kg/mp cu **mai mult de o** comorbiditate asociată;

2. IMC >/= 35 Kg/mp cu **o** comorbiditate asociată;

3. IMC >/= 40 Kg/mp cu sau fără comorbidităţi asociate;

4. Topografia abdominală a ţesutului adipos (raport talie/şold > 1 la bărbat şi 0,8 la femeie), topografie asociată cu un risc crescut de complicaţii metabolice şi cardio-vasculare;

5. Probleme psihologice privind stima de sine şi integrarea socială (consult psihologic de specialitate).

**III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU OBEZITATE AFLAT ÎN TRATAMENT CU ORLISTAT**

Terapia cu Orlistat se administrează pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu Orlistat (Xenical) expuse la punctul 1.1. de către medicul specialist endocrinolog sau diabetolog.

Medicul curant este obligat să informeze pacientul şi aparţinătorii asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor necesare pentru monitorizarea tratamentului.

Terapia cu orlistat se va asocia obligatoriu cu terapia standard - dietă, modificarea comportamentului alimentar şi creşterea activităţii fizice.

Terapia cu orlistat presupune administrarea a câte unei capsule de 120 mg de 3 ori/zi, la mesele principale; dacă o masă este omisă sau dacă masa nu conţine lipide, doza de orlistat poate fi omisă.

În timpul tratamentului cu orlistat se pot asocia suplimente nutritive care să conţină vitamine liposolubile - îndeosebi vitamina D, dar şi vitaminele A, K, E.

Pacientele cu viaţă sexuală activă vor utiliza în timpul tratamentului cu Orlistat metode contraceptive şi vor anunţa medicul curant imediat după eventuala pozitivare a unui test de sarcină.

**IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE ÎN MONITORIZAREA PACIENŢILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU ORLISTAT (XENICAL)**

Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor din programul terapeutic cu orlistat vor fi efectuate de un **medic specialist endocrinolog sau diabetolog**, numit mai jos **medic evaluator**.

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

A. La intervale de 3 luni sau mai des în cazul apariţiei reacţiilor adverse. Evaluările vor cuprinde caracteristicile antropometrice (greutate corporală, circumferinţă talie, circumferinţă şolduri, raport talie/şold), glicemia bazală, testul oral de toleranţă la glucoză sau hemoglobina glicozilată la pacienţii diabetici, colesterolul total, HDL-colesterolul, LDL-colesterolul, trigliceridele serice, TGO, TGP, EKG, consultul cardiologie. Dozările hormonale şi ecografia utero-ovariană vor fi repetate numai dacă evaluarea iniţială pentru includerea în Programul terapeutic au fost modificate.

**2. Criterii de eficacitate terapeutică:**

Criterii de control terapeutic optim:

- Scădere ponderală cu minim 5% după 3 luni de tratament şi cu minim 10% după 6 luni de tratament.

- Ameliorarea parametrilor metabolici: diabet zaharat, dislipidemie

- Controlul optim al complicaţiilor cardio-respiratorii sau ortopedice

**3. Criterii de ineficienţă terapeutică (necesită reevaluarea complianţei la tratamentul medicamentos şi la modificarea stilului de viaţă)**

- Lipsa scăderii ponderale sau scădere ponderală insuficientă (a se vedea punctul IV.2)

- Evoluţia complicaţiilor

**#M14**

***4. \*\*\* Abrogat***

**#B**

**V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) DIN PROTOCOLUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT A PACIENŢILOR CU OBEZITATE**

1. Pacienţii care au contraindicaţie la tratamentul cu orlistat:

- afectare renală;

- afectare hepatică sau colestatică (de altă etiologie decât cea steatozică);

- afectare gastrointestinală (sindroame de malabsorbţie);

- afectare pulmonară (cu excepţia astmului bronşic sau a apneei de somn).

- pacientele însărcinate sau care alăptează.

2. Pacienţi care nu întrunesc nici unul din criteriile de eficienţă terapeutică de la punctul IV.2

3. Apariţia reacţiilor adverse sau contraindicaţiilor la tratamentul cu orlistat documentate

4. Apariţia sarcinii în cursul tratamentului

5. Complianţă scăzută la tratament şi monitorizare

6. Încheierea a 12 luni de tratament.

CRITERIILE DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC ŞI ALEGEREA SCHEMEI TERAPEUTICE PENTRU PACIENŢII CU OBEZITATE TRATAŢI CU ORLISTATUM, CU VÂRSTA CUPRINSĂ ÎNTRE 12 ŞI 18 ANI

Orlistatul este singurul medicament anti-obezitate care s-a dovedit eficient şi sigur la grupa de vârstă cuprinsă între 12 şi 16 ani.

Comparativ cu simpla modificare a stilului de viaţă, Orlistatul determină o scădere ponderală mai mare; în plus, previne mai eficient instalarea diabetului la pacienţii obezi şi contribuie la asigurarea unui control glicemic mai bun la pacienţii diabetici. Orlistatul ameliorează şi multiple alte afecţiuni asociate obezităţii, de tipul hipertensiunii arteriale, hipercolesterolemiei şi sindromului metabolic.

Cele mai frecvente reacţii adverse la administrarea de orlistat sunt cele gastrointestinale, incidenţa acestora scăzând pe măsură ce administrarea de orlistat continuă.

**I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU ORLISTAT**

**1. Categorii de pacienţi - copii eligibili pentru tratamentul cu orlistat**

Copiii cu **vârste mai mari de 12 ani** vor primi tratament cu orlistat doar dacă:

A. Au un indice de masă corporală (IMC) >/= 5 unităţi peste percentila 95 sau un IMC >/= 3 unităţi peste percentila 95 dar cu comorbidităţi semnificative persistente în pofida terapiei standard (dietă şi activitate fizică): diabet zaharat sau intoleranţă la glucoza, dislipidemie, hipertensiune arterială, steatoză, apnee de somn, complicaţii ortopedice.

B. S-a dovedit eşecul terapiei standard - nu s-a produs o scădere ponderală de minim 3% sau nu s-au îmbunătăţit parametrii metabolici după 12 săptămâni de dietă şi activitate fizică.

C. Tratamentul trebuie iniţiat numai după excluderea disfuncţiilor endocrinologice: tiroidiene, suprarenale sau hipotalamice tumorale.

D. Nu se vor exclude de la tratament pacienţii care iau medicaţie specifică pentru comorbidităţile asociate.

E. Nu se va asocia terapia cu orlistat la altă medicaţie utilizată pentru controlul obezităţii.

F. Se vor exclude de la terapia cu orlistat pacienţii cu afectare renală, hepatică sau colestatică (de altă etiologie decât cea steatozică), gastrointestinală (sindroame de malabsorbţie) sau pulmonară (cu excepţia astmului bronşic sau a apneei de somn).

G. Nu se va administra Orlistat adolescentelor însărcinate sau care alăptează.

H. Tratamentul trebuie început la indicaţia şi sub supravegherea unor medici specialişti cu experienţă în prescrierea orlistatului la această grupă de vârstă.

**2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu orlistat (evaluări nu mai vechi de 1 lună):**

A. Caracteristici antropometrice şi date clinice generale:

a. Vârstă

b. Măsurare talie, greutate corporală, circumferinţă abdominală

c. Calcularea indicelui de masă corporală (IMC) şi înscrierea acestuia pe nomogramele de creştere

d. Măsurarea tensiunii arteriale şi compararea acesteia cu valorile normale pentru fiecare categorie de vârstă.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea eventualei terapii urmate (terapie standard comportamentală - dietă şi activitate fizică sau terapie medicamentoasă), a complicaţiilor (susţinute prin documente anexate), a contraindicaţiilor terapeutice (susţinute prin documente anexate).

**3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 3 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru iniţierea tratamentului cu orlistat:**

- Biochimie generală: glicemie, test de toleranţă la glucoză oral sau insulinemie a jeun, profil lipidic, transaminaze, uree, creatinină

- Explorarea unei eventuale disfuncţii endocrine (atunci când aceasta este sugerată de contextul clinic): tiroidiene, suprarenale sau hipotalamice

**II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT**

Pacienţii eligibili vor fi prioritizaţi în funcţie de:

A. Caracteristicile antropometrice enumerate la punctul I.2.A.;

B. Prezenţa comorbidităţilor sau a complicaţiilor:

1. diabet zaharat sau toleranţă inadecvată la glucoză sau rezistenţă la insulină (apreciate prin glicemia a jeun, testul de toleranţă la glucoză oral sau dozarea insulinemiei a jeun - insulinemia bazală mai mare de 15 mIU/mL);

2. coexistenţa dislipidemiei (profil lipidic: colesterolul total > 200 mg/dl, LDL-colesterolul > 129 mg/dl, trigliceride serice > 200 mg/dl);

3. steatoza hepatică (citoliză hepatică cu markeri de hepatită infecţioasă negativi);

4. prezenţa hipertensiunii arteriale (comparativ cu valorile normale pe grupe de vârstă);

5. existenţa apneei de somn;

6. probleme ortopedice;

7. probleme psihologice privind stima de sine şi integrarea socială.

C. Dorinţa pacienţilor de a urma tratamentul medicamentos (documentată în scris de el însuşi şi de aparţinători),

D. Eşecul dovedit al dietei izolate asupra scăderii ponderale - nu s-a produs o scădere ponderală de minim 5% după 12 săptămâni de dietă şi activitate fizică (punctul II.1.B).

**III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI - COPIL CU OBEZITATE AFLAT ÎN TRATAMENT CU ORLISTAT**

Terapia cu Orlistat se administrează pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu Orlistat (Xenical).

Tratamentul trebuie început la indicaţia şi sub supravegherea unor medici specialişti cu experienţă în prescrierea orlistatului la această grupă de vârstă (diabetologi, nutriţionişti, pediatri, endocrinologi).

Medicul curant este obligat să informeze pacientul şi aparţinătorii asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor necesare pentru monitorizarea tratamentului.

Terapia cu orlistat se va asocia obligatoriu cu terapia standard - dietă şi activitate fizică.

Terapia cu orlistat presupune administrarea a câte unei capsule de 120 mg de 3 ori/zi, la mesele principale; dacă o masă este omisă sau dacă masa nu conţine lipide, doza de orlistat trebuie omisă.

În timpul tratamentului cu orlistat se vor asocia suplimente nutritive care să conţină vitamine liposolubile - îndeosebi vitamina D, dar şi vitaminele A, K, E.

Pacientele adolescente cu viaţă sexuală activă vor utiliza în timpul tratamentului cu Orlistat metode contraceptive şi vor anunţa medicul curant imediat după eventuala pozitivizare a unui test de sarcină.

**IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENŢILOR ÎN TRATAMENT CU ORLISTAT (XENICAL)**

Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor în tratament cu orlistat vor fi efectuate de un **medic specialist endocrinolog, diabetolog - nutriţionist sau pediatru**, numiţi mai jos **medic evaluator**.

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

A. La intervale de 3 luni sau mai des în cazul apariţiei reacţiilor adverse

**2. Criterii de eficacitate terapeutică:**

Criterii de control terapeutic optim:

- Scădere ponderală cu minim 5% după 3 luni de tratament şi cu minim 10% după 6 luni de tratament.

- Revenirea la normal a parametrilor metabolici

- Controlul optim al complicaţiilor cardio-respiratorii sau ortopedice

**3. Criterii de ineficienţă terapeutică (necesită reevaluarea complianţei la tratamentul medicamentos şi la modificarea stilului de viaţă)**

- Lipsa scăderii ponderale sau scădere ponderală insuficientă (a se vedea punctul IV.2)

- Evoluţia complicaţiilor

**4. Procedura de avizare a terapiei:**

La iniţierea terapiei cu orlistat avizul de principiu al comisiei CJAS va fi dat pentru un an de tratament cu doză de 360 mg/zi, în trei prize.

Dacă medicul evaluator constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu orlistat, ineficienţa acestuia (punctul IV.3) sau lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare va transmite imediat Comisiei CNAS decizia de întrerupere a terapiei.

**V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) DIN PROGRAMUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT A PACIENŢILOR - COPII CU OBEZITATE**

- Pacienţi care nu întrunesc nici unul din criteriile de eficienţă terapeutică de la punctul IV.2

- Apariţia reacţiilor adverse sau contraindicaţiilor la tratamentul cu orlistat documentate

- Apariţia sarcinii la adolescente

- Complianţă scăzută la tratament şi monitorizare

- În mod uzual tratamentul nu trebuie continuat mai mult de 12 luni.

**COMISIA DE DIABET ŞI ENDOCRINOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII PUBLICE**

**DCI: PALONOSETRONUM**

I. Definiţia afecţiunii: EMESIS indus de chimioterapie: simptome acute de greaţă şi vărsătură asociate chimioterapiei înalt şi moderat emetogene

II. Stadializarea afecţiunii:

EMESIS-UL

• Anticipator (înainte de instituirea chimioterapiei)

• Acut (apărut în primele 24 h postchimioterapie)

• Cu debut tardiv (apărut între 24 h şi 120 h postchimioterapie)

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

- vârsta: peste 18 ani

- tratamentul poate fi administrat oricărui pacient care se află în regim terapeutic cu antineoplazice/chimioterapice înalt şi moderat emetogene

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

- doza: administrare unică - o doză de palonosetron este de 0,25 mg, intravenos, în bolus, cu 30 de minute înainte de începerea chimioterpiei

- nu este necesară ajustarea sau scăderea dozelor

- studiile clinice au demonstrat siguranţa utilizării până la 9 cicluri de chimioterapie

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

- parametrii clinici:

• răspuns complet (fără emeză şi fără medicaţie de urgenţă)

• control complet (răspuns complet şi nu mai mult de greaţă uşoară)

• fără greaţă (conform Scala Likert)

- parametrii paraclinici: În timpul tratamentului cu palonosetron (Aloxi), nu s-au înregistrat modificări ale testelor de laborator, semnelor vitale şi EKG.

- periodicitate: respectă periodicitatea chimioterapiei instituite

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacţii adverse severe

- Comorbidităţi - nu este cazul

- Non-responder: nu există criterii de excludere/renunţare la medicaţie antiemetică la pacienţii care prezintă emeză refractară la tratament şi necesită medicaţie de urgenţă

- Non-compliant - nu se aplică

VII. Reluare tratament (condiţii) - NA

VIII. Prescriptori: Medici din specialităţile oncologie medicală şi oncologie hematologică

**#M11**

*[****DCI: SIBUTRAMINUM****] \*\*\* Abrogat*

**#B**

**DCI: ONDASETRONUM, GRANISETRONUM**

**GREAŢA**

**Definiţie: senzaţia neplăcută a nevoii de a vomita, adesea însoţită de simptome autonome, ex: paloare, transpiraţie rece, salivaţie, tahicardie, diaree.**

**VOMA**

**Definiţie: expulzarea forţată a conţinutului gastric prin gură.**

1. Evaluaţi greaţa/vărsăturile - care sunt cele mai probabile cauze?

2. Trataţi potenţialele cauze reversibile/factori ce pot agrava greaţa ex. constipaţie severă, durere severă, infecţie, tuse, hipercalcemie, anxietatea, candidoza, medicamente (AINS, AIS, Morfina) etc.

3. Prescrieţi cel mai potrivit antiemetic - de prima linie pentru fiecare situaţie în parte.

4. Prescrieţi medicaţie regulat şi "la nevoie".

5. Dacă greaţa persistă/vărsăturile sunt frecvente - prescrieţi SC (pe fluturaş/seringă automată) sau PR.

6. Nu schimbaţi calea de administrare până când greaţa nu dispare.

7. Evaluaţi regulat răspunsul la antiemetic.

8. Optimizaţi doza de antiemetic. Dacă aveţi un beneficiu mic/nu aveţi beneficiu după 24 - 48 h, reevaluaţi posibilele cauze ale senzaţiei de greaţă.

Aţi găsit cauza reală?

|

v

Dacă NU - schimbaţi pe un antiemetic alternativ.

|

v

Dacă DA - schimbaţi pe un antiemetic de linia a II-a.

NOTĂ:

1/3 dintre pacienţi au nevoie de mai mult de un antiemetic (etiologie multifactorială).

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

| **CAUZA** | **Medicament I alegere** | **Medicament a II-a alegere**|

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

| Medicamentos indusă| Haloperidol 1.5 mg - 3 mg | Levomepromazina 6,25 - |

| (opioide, | seara/bd. sau | 25 mg po/sc seara |

| antibiotice, | 2.5 - 5 mg/24 h SA | |

| anticonvulsivante, | | |

| digitalice, | | |

| teofiline, | Metoclopramid 10 - 20 mg | |

| estrogeni etc.) | tds.po/sc | |

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

| Chimioterapie | Ondasetron 8 mg bd/tds./po | Metoclopramid |

| | Granisetron 1 - 2 mg po.sc/zi| 10 - 20 mg. tds po/sc sau|

| | Haloperidol 1.5 - 3 mg bd. | 30 - 60 mg/24 h SA. |

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

| Radioterapie | Ondasetron 8 mg bd/tds./po | Haloperidol 1.5 - |

| | sau Dexametazona 16 mg/zi | 3 mg bd. |

| | po/sc od/bd | |

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

| Hipertensiune | Dexametazona 16 mg/zi po/sc | Levomepromazina 6,25 - |

| intracraniană | od/bd | 25 mg po/sc seara |

| | Ciclizina 50 mg tds sc | |

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

| Dereglări | Haloperidol 1.5 mg - 3 mg | Levomepromazina 6,25 - |

| metabolice | seara/bd. sau | 25 mg po/sc seara |

| (hipercalcemie, | 2.5 - 5 mg/24 h SA | |

| uremie) | | |

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

| Staza gastrică | Metoclopramid | Domperidone 10 - 20 mg |

| Ileus dinamic | 10 - 20 mg tds.po/sc | qds po/sl (Motilium- tb |

| (ocluzie | | 10 mg) |

| funcţională) | | |

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

| Ocluzie | Ciclizina 100 - 150 mg/zi | Levomepromazin 6,25 - |

| gastrointestinală | sc. - utilă în ocluzii înalte| 25 mg/24 h SA +/- |

| | SAU | Dexametazona 8 mg/zi sc |

| | Haloperidol 3 - 5 mg/zi sc. -| |

| | util în ocluzii joase; | |

| | +/- Dexametazona 8 mg/zi sc. | |

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

| Frică/Anxietate | Lorazepam 0,5 - 2 mg bd/tds | Haloperidol 1.5 mg - 3 mg|

| (Greaţa | po/sl | seara/bd |

| anticipatorie) | | Levomepromazina 6,25 - |

| | | 25 mg po/sc seara |

| Greaţa la mişcare | Ciclizina 100 - 150 mg/zi | Emetostop = Meclozinum |

| | sc.po | tb 30 mg - 1 tb înainte |

| | | cu 1 h la nevoie se |

| | | repetă după 24 h |

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

**#M6**

***DCI: PARICALCITOLUM***

***1. Indicaţii***

*Paricalcitolum este recomandat în:*

*1. BCR stadiile 3 - 5 (eRFG < 60 mL/min) fără tratament prin dializă, pentru tratamentul hiperparatiroidismului secundar: cu iPTH crescut peste de două ori faţă de limita superioară a valorilor normale ale laboratorului, după corectarea calcemiei, fosfatemiei şi/sau a carenţei/deficienţei de vitamină D [25(OH)D serică > 30 ng/mL, în cazul în care determinarea vitaminei D se poate realiza].*

*2. BCR stadiul 5 tratat prin dializă, pentru tratamentul hiperparatiroidismului sever cu: iPTH seric persistent peste 500 pg/mL (peste 7 x limita superioară a valorii normale a laboratorului)\* care persistă sub tratament cu derivaţi activi neselectivi ai vitaminei D şi optimizarea terapiei de reducere a fosfatemiei (dietă, chelatori intestinali ai calciului, adecvarea dializei).*

*------------*

*\* Acest criteriu nu se aplică bolnavilor ajunşi în stadiul 5, care erau deja trataţi cu paricalcitolum din stadiile anterioare.*

*3. Alegerea medicamentului pentru iniţierea tratamentului hiperparatiroidismului secundar este influenţată de calcemie, fosfatemie şi alte aspecte ale tulburărilor metabolismului mineral şi osos:*

*- la majoritatea pacienţilor care au indicaţie de tratament cu activatori ai receptorilor vitaminei D pentru hiperparatiroidismul secundar, derivaţii neselectivi (alfacalcidolum, calcitriolum) sunt prima opţiune, din cauza costului mai redus;*

*- tratamentul poate fi iniţiat cu derivaţi selectivi (paricalcitolum) în cazurile cu tendinţă la hipercalcemie şi hiperfosfatemie, cu calcificări vasculare extinse sau cu proteinurie nefrotică.*

***2. Tratament***

***Obiectivul tratamentului***

*Controlul hiperparatiroidismului sever (vezi mai sus), calcemiei şi fosfatemiei (vezi mai sus).*

***Doze***

***Doza de iniţiere:***

*1. BCR stadiile 3 - 5 (eRFG < 60 mL/min) fără tratament prin dializă:*

*a. iPTH > 500 pg/mL: 2 µg/zi sau 4 µg x 3/săptămână;*

*b. iPTH </= 500 pg/mL: 1 µg/zi sau 2 µg x 3/săptămână.*

*2. BCR stadiul 5 hemodializă, pe cale intravenoasă (bolus, la şedinţa de hemodializă):*

*a. raportat la greutatea corporală: 0,04 - 0,1 µg/kg x 3/săptămână,*

*sau*

*b. raportat la severitatea hiperparatiroidismului: iPTH/80 sau iPTH/120 (doza în µg) x 3 pe săptămână. Doza iPTH/120 este preferabilă, mai ales la bolnavii cu valori mult crescute ale parathormonului (> 500 pg/mL sau > 8 x limita superioară a valorii normale a laboratorului), pentru a reduce riscul apariţiei hipercalcemiei şi hiperfosfatemiei;*

*3. BCR stadiul 5 dializă peritoneală, pe cale orală:*

*a. raportat la greutatea corporală: 0,04 - 0,1 µg/kg x 3/săptămână,*

*sau*

*b. raportat la severitatea hiperparatiroidismului: iPTH/105 (doza în µg) x 3/săptămână.*

***Ajustarea dozei:***

*1. BCR stadiile 3 - 5 (eRFG < 60 mL/min) fără tratament prin dializă, la 2 - 4 săptămâni interval în faza de iniţiere a terapiei şi, apoi, trimestrial în funcţie de iPTH seric:*

*a. dacă scade cu 30 - 60% din valoarea precedentă iniţierii terapiei - se menţine aceeaşi doză;*

*b. dacă scade cu < 30% - se creşte doza cu 1 µg/zi sau cu 2 µg x 3/săptămână;*

*c. dacă scade cu > 60% - se reduce doza cu 1 µg/zi sau cu 2 µg x 3/săptămână; La bolnavii care erau pe doza minimă, este indicată creşterea frecvenţei între administrări (aceeaşi doză la două zile interval), astfel încât doza săptămânală să fie cu 50% mai mică;*

*d. dacă scade sub sub limita inferioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat - se întrerupe temporar administrarea paricalcitolum şi se repetă dozarea iPTH peste 4 săptămâni. Paricalcitolum poate fi reluat în doză redusă cu 30% dacă iPTH creşte din nou, persistent. La bolnavii care erau pe doza minimă, este indicată creşterea frecvenţei între administrări (aceeaşi doză la două zile interval).*

*2. BCR stadiul 5 dializă, în funcţie de nivelul iPTH seric:*

*a. dacă scade cu 30 - 60% din valoarea precedentă iniţierii terapiei - se menţine aceeaşi doză;*

*b. dacă scade cu < 30% - se creşte doza cu 0,04 µg/kg la fiecare administrare până se obţine reducerea iPTH cu 30%, fără a induce hipercalcemie sau hiperfosfatemie. Doza maximă indicată este 16 µg x 3/săptămână;*

*c. dacă scade cu > 60% - se reduce doza cu 0,04 µg/kg la fiecare administrare;*

*d. dacă scade sub 3 x limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat (< 200 pg/mL) - se întrerupe administrarea paricalcitolum. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creşterii peste 7 x limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat, terapia cu paricalcitolum va fi reluată în doză redusă cu 50%.*

***Întreruperea administrării***

*Este recomandată:*

*1. în BCR stadiile 3 - 5 (eRFG < 60 mL/min) fără tratament prin dializă:*

*a. iPTH seric scade sub limita inferioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat;*

*b. calcemia totală sau calciul ionic seric cresc peste valorile normale ale laboratorului;*

*c. fosfatemia creşte persistent peste valorile normale ale laboratorului;*

*d. este atins obiectivul terapeutic definit drept menţinerea constantă a iPTH seric între limitele de referinţă normale ale testului de laborator utilizat (vezi mai sus).*

*2. în BCR stadiul 5 dializă când:*

*a. iPTH seric sub 3 x limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat (< 200 pg/mL);*

*b. calcemia totală sau calciul ionic seric cresc peste valorile normale ale laboratorului;*

*c. fosfatemia creşte persistent peste valorile normale ale laboratorului (> 5,5 mg/dL);*

*d. apar dovezi de boală osoasă adinamică sau intoxicaţie cu aluminiu;*

*e. absenţa răspunsului terapeutic definită prin:*

*i. persistenţa iPTH peste 10 x limita superioară a valorii normale a laboratorului după ajustarea corectă a dozelor de paricalcitolum şi utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate;*

*ii. apariţia complicaţiilor clinice ale hiperparatiroidismului secundar sever sau autonom (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului muşchiului cvadriceps, calcificări metastatice).*

*În toate cazurile de întrerupere a administrării din cauza apariţiei hipercalcemiei, hiperfosfatemiei sau scăderii excesive a iPTH seric este recomandată monitorizare (repetarea determinărilor după 4 săptămâni).*

*Dacă valorile calcemiei/fosfatemiei se normalizează şi iPTH creşte din nou peste 7 x limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat, terapia cu paricalcitolum poate fi reluată în doză redusă cu 50%.*

***Monitorizare***

*1. în BCR stadiile 3 - 5 (eRFG < 60 mL/min) fără tratament prin dializă:*

*a. calcemie (calcemia totală sau calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific) - bilunar în prima lună, lunar în primele 3 luni ale terapiei de întreţinere şi, apoi, trimestrial;*

*b. fosfatemie - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni şi, apoi, trimestrial;*

*c. iPTH seric - la 1 lună după iniţierea terapiei şi, apoi, trimestrial;*

*3. în BCR stadiul 5 dializă:*

*a. calcemie (calcemia totală sau calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific) - bilunar în prima lună, lunar în primele 3 luni ale terapiei de întreţinere şi, apoi, trimestrial;*

*b. fosfatemie - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni şi, apoi, trimestrial;*

*c. iPTH seric - la 1 lună după iniţierea terapiei şi, apoi, trimestrial;*

*e. aluminemie - în cazul apariţiei semnelor de boală osoasă adinamică şi la pacienţii trataţi prelungit cu săruri de aluminiu drept chelatori intestinali de fosfaţi semestrial.*

***3. Prescriptori***

*Medici din specialitatea nefrologie.*

**#B**

**DCI: CALCITRIOLUM**

**Indicaţii**

Calcitriolum este indicat în:

1. BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă (eRFG < 60 mL/min) pentru tratamentul hiperparatiroidismului secundar, ca terapie de linia a doua, la bolnavi la care iPTH persistă peste limita ţintă recomandată pentru stadiul Bolii cronice de rinichi [> 70 pg/mL, BCR 3; > 110 pg/mL, BCR 4; > 190 pg/mL, BCR 5] după corectarea deficitului nutriţional de vitamină D cu colecalciferol [25(OH)D serică > 30 ng/mL; 1,25(OH)2D serică < 22 pg/mL], care au fosfatemie (</= 4,6 mg/dL) şi calcemie normale (</= 10,5 mg/dL), spontan sau după intervenţie terapeutică.

2. BCR stadiul 5 dializă, ca terapie de linia întâi a hiperparatiroidismului secundar, la bolnavii cu iPTH seric > 300 pg/mL (peste 5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) la două determinări consecutive, care au fosfatemie (</= 5,5 mg/dL) şi calcemie normale (</= 10,2 mg/dL), spontan sau după intervenţie terapeutică şi nu au semne de intoxicaţie cu aluminiu (aluminemie < 20 µg/L sau între 20 - 60 µg/L, dacă testul la desferioxamină este negativ).

**Tratament**

**Ţinta tratamentului**

Controlul hiperparatiroidismului secundar (vezi mai sus) şi a valorilor calciului şi fosfaţilor serici (vezi mai sus).

**Doze**

Doza de iniţiere:

1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă (eRFG < 60 mL/min): calcitriol 0,125 - 0,25 µg/zi pe cale orală;

2. în BCR stadiul 5 dializă - doza este divizată fie în 7 prize zilnice, fie în 3 prize la şedinţele de hemodializă, în funcţie de nivelul iPTH:

a. 1,5 - 4,5 µg/săptămână pentru iPTH 300 - 600 pg/mL;

b. 3 - 12 µg/săptămână pentru iPTH 600 - 1000 pg/mL;

c. 9 - 21 µg/săptămână per os pentru iPTH > 1000 pg/mL.

Ajustarea dozei,

1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă este recomandată la 1 - 3 luni interval în funcţie de iPTH seric: se face la 1 - 3 luni, în funcţie de iPTH seric:

a. dacă iPTH scade cu 30 - 60% din valoarea precedentă iniţierii terapiei - se menţine aceeaşi doză;

b. dacă iPTH scade cu < 30% - se creşte doza cu 25 - 30%;

c. dacă iPTH scade cu > 60% - se reduce doza cu 25 - 30%;

d. dacă iPTH scade sub 40 - 70 pg/mL (sub 0,5 - 1 ori limita superioară a valorii normale a laboratorului) - se întrerupe administrarea. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creşterii peste limita superioară recomandată pentru stadiul BCR, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%.

2. 2. în BCR stadiul 5 dializă este recomandată la 2 - 4 săptămâni interval în funcţie de iPTH seric:

a. dacă iPTH scade cu 30 - 60% - se menţine aceeaşi doză;

b. dacă iPTH scade cu < 30% - se creşte doza cu 0,5 - 1 µg/şedinţa de hemodializă, fără a depăşi doza de 4 µg la o administrare;

c. dacă iPTH scade cu > 60% - se reduce doza cu 0,5 - 1 µg/şedinţa de hemodializă;

d. dacă iPTH scade sub 300 pg/mL (sub 4,5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) - se întrerupe administrarea. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creşterii > 300 pg/mL, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%.

**Întreruperea administrării**

Este recomandată:

1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă când:

a. Calcemia totală corectată este peste > 10,5 mg/dL (cu reluare după corectare cu doză redusă la 50%, dacă iPTH este peste valorile ţintă);

b. Fosfatemia este peste 4,6 mg/dL (cu reluare după corectare cu doză redusă la 50%, dacă iPTH este peste valorile ţintă);

c. iPTH scade sub 40 - 70 pg/mL (sub 0,5 - 1 ori limita superioară a valorii normale a laboratorului). Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creşterii peste limita superioară recomandată pentru stadiul BCR, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%;

d. este atins obiectivul terapeutic definit drept menţinerea constantă a iPTH seric între limitele recomandate pentru stadiul Bolii cronice de rinichi (vezi mai sus).

2. în BCR stadiul 5 dializă când:

a. calcemia totală corectată este peste 10,2 mg/dL (cu reluare după corectare, cu doză redusă cu 50%, dacă iPTH se menţine peste 300 pg/mL);

b. fosfatemia este peste 5,5 mg/dL (cu reluare după corectare, cu doză redusă cu 50%, dacă iPTH se menţine peste 300 pg/mL);

c. iPTH seric scade sub 300 pg/mL (sub 4,5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului). Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creşterii > 300 pg/mL, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%;

d. aluminemia creşte este peste 60 µg/L;

e. nu este obţinut răspunsul terapeutic, situaţie definită drept persistenţa iPTH peste 500 - 800 pg/mL (peste 8 - 12 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) după ajustarea corectă a dozelor de VDRAn şi utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate (dietă, adecvarea dializei, chelatori intestinali de fosfaţi) sau apariţia complicaţiilor clinice ale hiperparatiroidismului secundar (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului muşchiului cvadriceps, calcificări metastatice).

**Monitorizare**

1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă:

a. Calcemie (calcemia totală corectată sau calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific) - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni şi, apoi, trimestrial;

b. Fosfatemie - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni şi, apoi, trimestrial;

c. iPTH seric - la 1 lună după iniţierea terapiei şi, apoi, trimestrial;

2. în BCR stadiul 5 dializă:

a. calcemie (calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific sau calcemia corectată) - săptămânal în faza de iniţiere a terapiei şi de ajustare a dozelor; bilunar în primele 3 luni ale terapiei de întreţinere şi, apoi, lunar;

b. fosfatemie - săptămânal în faza de iniţiere a terapiei şi de ajustare a dozelor; bilunar în primele 3 luni ale terapiei de întreţinere şi, apoi, lunar;

c. iPTH - lunar în faza de iniţiere a terapiei şi de ajustare a dozelor până la obţinerea nivelului optim al iPTH cu fosfatemie şi calcemie normale. Pe parcursul terapiei de întreţinere, dacă doza de VDRAn şi concentraţia iPTH sunt stabile timp de 2 luni, monitorizarea iPTH poate fi efectuată trimestrial;

d. aluminemie - semestrial.

**Prescriptori**

Prescrierea şi monitorizarea tratamentului cu calcitriolum va fi efectuată de către medicii nefrologi.

**#M13**

*[****DCI: ALFACALCIDOLUM****] \*\*\* Abrogat*

**#M13**

***DCI: IMIGLUCERASUM***

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

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

*Boala Gaucher are 3 forme:*

*1. tip 1;*

*2. tip 2 (forma acută neuronopată);*

*3. tip 3 (forma cronică neuronopată).*

*Pacienţii cu boala Gaucher au o scădere semnificativă a calităţii vieţii, abilităţile sociale şi fizice putând fi grav afectate. La pacienţii cu tipul 2 sau tipul 3 de boală, la tabloul clinic menţionat se adaugă semne şi simptome care indică suferinţa neurologică cu debut la sugar şi evoluţie infaustă (tipul 2) sau sugar-adult (tipul 3).*

*Diagnosticul specific se stabileşte pe baza următoarelor criterii:*

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

*- prezenţa unor mutaţii specifice bolii, în stare de homozigot sau heterozigot compus la nivelul genei β glucocerebrozidazei (localizată 1q21) - diagnostic molecular.*

*Tratamentul specific de substituţie enzimatică (TSE), în ţara noastră, se efectuează cu imiglucerasum. În absenţa tratamentului specific de substituţie enzimatică, boala prezintă consecinţe patologice ireversibile.*

*A. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENT*

*Sunt eligibili pentru includerea în tratament de substituţie enzimatică numai pacienţii cu diagnostic cert (specific) de boală Gaucher.*

*Criteriile de includere în tratament sunt următoarele:*

*I. Criterii de includere în tratament pentru pacienţii sub 18 ani - prezenţa a cel puţin unuia dintre următoarele criterii:*

*1. Retard de creştere*

*2. Organomegalie simptomatică sau disconfort mecanic*

*3. Citopenie severă:*

*a. Hb < 10 g/dl (datorată bolii Gaucher)*

*b. Trombocite < 60.000/mmc sau*

*c. Neutropenie < 500/mmc sau leucopenie simptomatică cu infecţie*

*4. Boală osoasă simptomatică*

*5. Prezenţa formei neuronopate cronice (tipul 3) sau existenţa în fratrie a unui pacient cu această formă de boală*

*II. Criterii de includere în tratament pentru adulţi - prezenţa a cel puţin unuia dintre următoarele criterii:*

*1. Creştere viscerală masivă care conduce la disconfort mecanic sau infarcte*

*2. Citopenie severă:*

*a. Hb < 9 g/dl (datorată bolii Gaucher şi nu unor alte cauze)*

*b. Trombocite < 60.000/mmc sau*

*c. Neutropenie < 500/mmc sau leucopenie simptomatică cu infecţie*

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

*B. STABILIREA SCHEMEI TERAPEUTICE A PACIENŢILOR CU BOALĂ GAUCHER*

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

*Tratamentul de substituţie enzimatică este necesar toată viaţa.*

*C. MONITORIZAREA PACIENŢILOR CU BOALĂ GAUCHER*

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

*1. Anemia\*:*

*- hemoglobina trebuie să crească după 1 - 2 ani de TSE la:*

*>/= 11 g/dl (la femei şi copii);*

*>/= 12 g/dl (la bărbaţi)*

*2. Trombocitopenia\*:*

*- fără sindrom hemoragipar spontan;*

*- trombocitele trebuie să crească după 1 an de TSE:*

*a. de cel puţin 1,5 ori (la pacienţii nesplenectomizaţi);*

*b. la valori normale (la pacienţii splenectomizaţi)*

*3. Hepatomegalia\**

*- obţinerea unui volum hepatic = 1 - 1,5 x N\*1)*

*- reducerea volumului hepatic cu:*

*20 - 30% (după 1 - 2 ani de TSE)*

*30 - 40% (după 3 - 5 ani de TSE)*

*4. Splenomegalia\**

*- obţinerea unui volum splenic </= 2 - 8 x N\*2)*

*- reducerea volumului splenic cu:*

*30 - 50% (după primul an de TSE)*

*50 - 60% (după 2 - 5 ani de TSE)*

*5. Dureri osoase\**

*- absente după 1 - 2 ani de tratament*

*6. Crize osoase\**

*- absente*

*7. Ameliorare netă a calităţii vieţii*

*8. La copil/adolescent:*

*- normalizarea ritmului de creştere*

*- pubertate normală*

*Recomandări pentru evaluarea pacienţilor cu boala Gaucher tip 1:*

*- la stabilirea diagnosticului ................ tabel I*

*- în cursul monitorizării ...................... tabel II*

*Recomandări suplimentare minime pentru monitorizarea pacienţilor cu boala Gaucher tip 3 ............... tabel III*

*D. CRITERII DE EXCLUDERE A PACIENŢILOR DIN TRATAMENT:*

*1. Lipsă de complianţă la tratament;*

*2. Eventuale efecte adverse ale terapiei (foarte rare/excepţionale): prurit şi/sau urticarie (raportate la 2,5% dintre pacienţi), dispnee, tahicardie, dureri precordiale, angioedem (excepţional);*

*------------*

*NOTĂ: Monitorizarea copiilor şi adulţilor cu boală Gaucher se face semestrial în centrele judeţene nominalizate de către CNAS/MS şi cel puţin o dată pe an în Centrul Regional de Genetică Medicală din Cluj.*

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

*\*1) multiplu vs normal (raportare la valoarea normală; valoarea normală = [Gr. pacientului (gr) x 2,5]/100*

*\*2) multiplu vs normal (raportare la valoarea normală; valoarea normală = [Gr. pacientului (gr) x 0,2]/100*

*Recomandări pentru monitorizarea pacienţilor cu Boala Gaucher Tip I*

*Tabelul I*

*Evaluare la stabilirea diagnosticului*

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

*| Ex. Bioumorale |Evaluarea |Evaluarea |Ex. Cardio- |Calitatea |*

*| |organomegaliei|bolii osoase |Pulmonare |Vieţii |*

*| |\*\* | | | |*

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

*|- Hemoleucograma: |1. Volumul |1. IRM\*\*\* |1. ECG |SF-36 |*

*|Hemoglobina |splinei (IRM/ |(secţiuni |2. Rx. toracic |Health |*

*|Nr. Trombocite |CT volumetric)|coronale; T1 |3. |Survey |*

*|Leucocite |2. Volumul |şi T2) a |Ecocardiografie|(Raportarea|*

*|- Markeri Biochimici\*|hepatic (IRM/ |întregului |(Gradientul la |pacientului|*

*|Chitotriozidaza (sau:|CT volumetric)|femur |nivel de |- nivel de|*

*|lyso GL-1; CCL18; | |(bilateral) |tricuspida- |sănătate la|*

*|etc.\*1) | |2. Rx. |PSDV) pentru |nivel |*

*|ACE | |- femur (AP- |pacienţi cu |funcţional |*

*|Fosfatază acidă | |bilateral) |vârsta mai mare|şi stare de|*

*|tartrat rezistentă | |- coloană |de 18 ani. |bine) |*

*|- Analiza mutaţiilor | |vertebrală | | |*

*|- Teste hepatice | |(LL) | | |*

*|AST/ALT | |- pumn şi | | |*

*|bilirubină (directă | |mână pentru | | |*

*|şi indirectă) | |vârsta osoasă| | |*

*|gamma GT | |(pentru | | |*

*|colinesterază | |pacienţi cu | | |*

*|timp de protrombină | |vârsta de sau| | |*

*|proteine totale | |sub 14 ani) | | |*

*|albumină | |3. DEXA (de | | |*

*|- Evaluări | |coloană | | |*

*|metabolice: | |lombară şi de| | |*

*|Colesterol (T, HDL, | |col femural | | |*

*|LDL) | |bilateral) | | |*

*|Glicemie; HbA1C | | | | |*

*|Calciu; Fosfor; | | | | |*

*|Fosfatază alcalină; | | | | |*

*|Sideremia; feritina | | | | |*

*|- Teste opţionale: | | | | |*

*|imunoglobuline | | | | |*

*|cantitativ | | | | |*

*|capacitate totală de | | | | |*

*|legare a Fe | | | | |*

*|Vit B12 | | | | |*

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

*\*1) markeri sensibili ai activităţii bolii*

*\* unul dintre cele trei teste*

*\*\* organomegalia se va exprima atât în cmc cât şi în multiplu faţă de valoarea normală corespunzătoare pacientului: pentru ficat = [Gr. pacientului (gr) x 2,5]/100; pentru splină = [Gr. pacientului (gr) x 0,2]/100*

*\*\*\* IRM osos va preciza prezenţa şi localizarea următoarelor modificări: infiltrare medulară; infarcte osoase; necroza avasculară; leziuni litice.*

*Tabelul II*

*Evaluare în cursul monitorizării*

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

*| |Pacienţi fără terapie|Pacienţi cu terapie |*

*| |de substituţie |de substituţie |*

*| |enzimatică |enzimatică |*

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

*| |La fiecare|La fiecare|La fiecare|La fiecare|*

*| |12 luni |12 - 24 |6 luni |12 - 24 |*

*| | |luni | |luni |*

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

*| Hemoleucograma | |*

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

*| Hb | X | | X | X |*

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

*| Nr. trombocite | X | | X | X |*

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

*| Markeri biochimici\* | X | | X | X |*

*| Chitotriozidaza (sau: lyso GL-1; | | | | |*

*| CCL18; etc.\*1) | | | | |*

*| ACE | | | | |*

*| Fosfataza acidă tartrat | | | | |*

*| rezistentă | | | | |*

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

*| Evaluarea organomegaliei\* | |*

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

*| Volumul Splenic (IRM/CT | | X | | X |*

*| volumetric) | | | | |*

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

*| Volumul Hepatic (IRM/CT | | X | | X |*

*| volumetric) | | | | |*

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

*| Evaluarea bolii osoase | |*

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

*| 1. IRM\*\* (secţiuni coronale; T1 | | X | | X |*

*| şi T2) a întregului femur | | | | |*

*| (bilateral) | | | | |*

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

*| 2. Rgr.: - femur (AP-bilateral) | | X | | X |*

*| - coloana vertebrală (LL) | | X | | X |*

*| - pumn şi mână (pentru pacienţi | X | | | X |*

*| cu vârsta egală sau sub 14 ani) | | | | |*

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

*| 3. DEXA (de coloană lombară şi de| | X | | X |*

*| col femural) | | | | |*

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

*| 5. Ecocardiografie inclusiv | | | | X |*

*| măsurarea PSDV | | | | |*

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

*| Teste bio-umorale\*\*\* | X | | X | |*

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

*| Calitatea vieţii | |*

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

*| SF-36 Health Survey (sănătate la | X | | | X |*

*| nivel funcţional şi stare de | | | | |*

*| bine) | | | | |*

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

*\*1 markeri sensibili ai activităţii bolii*

*\* organomegalia se va exprima atât în cmc cât şi în multiplu faţă de valoarea normală corespunzătoare pacientului: pentru ficat = [Gr. pacientului (gr) x 2,5]/100; pentru splina = [Gr. pacientului (gr) x 0,2]/100*

*\*\* IRM osos va preciza prezenţa şi localizarea următoarelor modificări: infiltrare medulară; infarcte osoase; necroză avasculară; leziuni litice.*

*\*\*\* A se vedea în tabelul I*

*Tabelul III*

*Recomandări suplimentare minime pentru monitorizarea pacienţilor cu Boală Gaucher tip III*

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

*| |Toţi | Pacienţi FĂRĂ | Pacienţi CU |*

*| |pacienţii| terapie enzimatică | terapie enzimatică |*

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

*| |La debut |La fiecare|La fiecare|La fiecare|La fiecare|*

*| | |6 luni |12 luni |6 luni |12 luni |*

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

*| Antecedente personale | |*

*| neurologice | |*

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

*| Debutul simptomelor | X | | | | |*

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

*| Retardul creşterii\* | |*

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

*| Debutul retardului de | X | X | | X | |*

*| creştere | | | | | |*

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

*| Vârsta osoasă | X | X | | X | |*

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

*| Examenul Nervilor | |*

*| Cranieni | |*

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

*| Mişcări oculare rapide | |*

*| (sacade orizontale) | |*

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

*| Nistagmus | X | X | | X | |*

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

*| Strabism convergent | X | X | | X | |*

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

*| Urmărirea lentă a unui | X | X | | X | |*

*| obiect | | | | | |*

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

*| Vorbirea | |*

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

*| Disartrie | X | X | | X | |*

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

*| Alimentaţie | |*

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

*| Tulb. de masticaţie | X | X | | X | |*

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

*| Tulb. de deglutiţie | X | X | | X | |*

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

*| Stridor | X | X | | X | |*

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

*| Postura capului | |*

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

*| Retroflexie | X | X | | X | |*

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

*| Evaluare motorie | |*

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

*| Mioclonii | X | X | | X | |*

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

*| motricitate fină | |*

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

*| Prehensiune Index-Mediu| X | X | | X | |*

*| (vârsta sub 2 ani) | | | | | |*

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

*| Atingeri rapide fine | X | X | | X | |*

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

*| Motricitate | |*

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

*| Slăbiciune musculară | X | X | | X | |*

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

*| Spasticitate | X | X | | X | |*

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

*| Tremor în repaos şi la | X | X | | X | |*

*| întindere | | | | | |*

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

*| Manif. extrapiramidale | X | X | | X | |*

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

*| Ataxie | X | X | | X | |*

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

*| Reflexe | X | X | | X | |*

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

*| Convulsii | |*

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

*| Tip, Frecvenţă, | X | X | | X | |*

*| Medicaţie | | | | | |*

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

*| Teste Neurologice | |*

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

*| EEG | X | | X | | X |*

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

*| Audiogramă | X | | X | | X |*

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

*| Potenţiale auditive | X | | X | | X |*

*| evocate | | | | | |*

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

*\* la pacienţii cu vârsta < 18 ani.*

**#B**

**DCI: COMPLEX DE HIDROXID FER (III) SUCROZĂ**

**Indicaţii**

Tratamentul deficitului absolut (feritină serică < 100 ng/mL) sau funcţional de fier (feritină serică > 100 ng/mL şi saturarea transferinei < 20%) din anemia (hemoglobină sub 11 g/dL) la pacienţi cu Boala cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), trataţi sau nu cu agenţi stimulatori ai eritropoiezei (ASE), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei.

**Tratament**

**Ţinta tratamentului**

Ţinta tratamentului este menţinerea hemoglobinei pacientului între 11 şi 12 g/dL, a indicelui de saturare a transferinei între 20 - 50% şi a feritinei serice între 200 - 500 ng/ml.

**Doze, cale de administrare**

1. Bolnavi cu BCR stadiile 4 şi 5 nedializaţi, dializaţi peritoneal sau transplantaţi, cu deficit relativ sau absolut de fier, dacă tratamentul pe cale orală (200 mg fier elemental/zi) nu realizează corectarea deficitului funcţional sau relativ de fier (feritinemie mai mică de 200 ng/mL), se iniţiază administrarea intravenoasă, cu complex de hidroxid de fier (III) sucroză, în doză de 100 mg/2 săptămâni, timp de 10 săptămâni (1000 mg în total).

2. Bolnavi cu BCR stadiul 5 hemodializaţi, cu deficit relativ sau absolut de fier:

a. Doza iniţială este de 100 - 200 mg de complex de hidroxid de fier (III) sucroză pe săptămână, timp de 5 - 10 săptămâni (1000 mg în total) administrat lent pe cale intravenoasă în ultimele 2 ore ale şedinţei HD.

b. Doza de întreţinere este în funcţie de valorile hemoglobinei şi ale feritinei serice, respectiv ale indicelui de saturare a transferinei:

i. Dacă hemoglobina creşte >/= 11 g/dL sau cu 0,5 - 1 g/lună, iar deficitul relativ sau absolut de fier persistă, se continuă cu doza de 100 mg/săptămână;

ii. Dacă hemoglobina creşte >/= 11 g/dL sau cu 0,5 - 1 g/lună, iar deficitul relativ sau absolut de fier dispare, se continuă cu doza de 100 mg la 2 săptămâni;

iii. Dacă hemoglobina se menţine sub 10 g/dL, iar deficitul relativ sau absolut de fier dispare, se continuă cu doza de 100 mg la 2 săptămâni şi se începe administrarea de agenţi stimulatori ai eritropoiezei.

iv. Dacă feritina serică creşte peste 500 micrograme/L şi indice de saturare a transferinei peste 50%, tratamentul intravenos cu fier trebuie întrerupt pentru un interval de până la 3 luni, atât timp cât nu există semne ale deficitului funcţional de fier (indice de saturare a transferinei mai mic 20%). La sfârşitul acestui interval, trebuie reevaluaţi parametrii metabolismului fierului.

v. Dacă feritinemia a scăzut sub 500 micrograme/L şi indicele de saturare a transferinei sub 50%, administrarea intravenoasă a fierului poate fi reluată, dar cu doze reduse la 1/4 - 1/2 din doza iniţială.

**Monitorizare**

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreţinere şi apoi lunar, pe toată durata tratamentului.

2. Indicele de saturare a transferinei şi feritina serică trebuie monitorizate lunar până la stabilirea dozei de întreţinere şi apoi la trei luni, pe toată durata tratamentului cu complex de hidroxid de fier (III) sucroză.

**Prescriptori**

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializaţi nu li se pot prescrie şi elibera reţete prin farmacii cu circuit deschis pentru complex de hidroxid de fier (III) sucroză, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

**#M5**

***DCI: AGALSIDASUM BETA***

***I. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL DE SUBSTITUŢIE ENZIMATICĂ***

***1. Principalele manifestări din boala Fabry sunt:***

***- Renale:*** *proteinurie, disfuncţii tubulare, insuficienţă renală cronică până la stadiul de uremie (decadele 4 - 5);*

*-* ***Cardiace:*** *cardiomiopatie hipertrofică, aritmii, angor, infarct miocardic, insuficienţă cardiacă;*

*-* ***Neurologice:*** *acroparestezii, hipo sau anhidroză, intoleranţă la frig/căldură, accidente vasculare cerebrale ischemice;*

*-* ***Gastrointestinale:*** *crize dureroase abdominale, diaree, greţuri, vomă, saţietate precoce;*

*-* ***ORL:*** *hipoacuzie neurosenzorială progresivă, surditate unilaterală busc instalată, acufene, vertij;*

***Pulmonare:*** *tuse, disfuncţie ventilatorie obstructivă;*

***Cutanate:*** *angiokeratoame;*

***Oculare:*** *opacităţi corneene (cornea verticillata), cristalininene, modificări vascula retininene;*

***Osoase:*** *osteopenie, osteoporoză.*

***2. Criterii de confirmare a diagnosticului de boală Fabry:***

*-* ***subiecţi de sex masculin:*** *nivel scăzut al activităţii α-galactozidazei A în plasma şi leucocite.*

*-* ***subiecţi de sex feminin:*** *nivel scăzut al activităţii α-galactozidazei A în plasmă şi leucocite şi/sau mutaţie la nivelul genei GLA ce codifică α-galactozidaza A.*

***Sunt eligibili pentru includerea în tratamentul de substituţie enzimatică pacienţii cu diagnostic cert de boală Fabry.***

***3. Indicaţiile terapiei de substituţie enzimatică în boala Fabry:***

*-* ***bărbaţi (> 16 ani):*** *după confirmarea diagnosticului de boală Fabry;*

*-* ***băieţi:*** *în prezenţa de manifestări semnificative\* sau la asimptomatici, după vârsta de 10 - 13 ani;*

*-* ***subiecţi de sex feminin (toate vârstele): monitorizare****; se instituie terapia în prezenţa de manifestări semnificative\* sau dacă este documentată progresia afectărilor de organ.*

*------------*

*\** ***manifestări semnificative sunt considerate:*** *acroparestezii cronice rezistente la tratamentul convenţional, proteinurie persistentă peste 300 mg/24 ore, filtrare glomerulară scăzută sub 80 ml/min/1,73 mp, afectare cardiacă semnificativă clinic, accident vascular cerebral sau atacuri ischemice tranzitorii în antecedente, sau modificări ischemice cerebrale la RMN.*

***4. Obiectivele terapiei de substituţie enzimatică: ameliorarea simptomatologiei şi prevenirea complicaţiilor tardive ale bolii Fabry.***

***II. STABILIREA SCHEMEI DE TRATAMENT PRIN SUBSTITUţIE ENZIMATICĂ LA PACIENŢII CU BOALĂ FABRY***

*Tratamentul se face cu medicamentul* ***agalsidasum beta*** *care se administrează în perfuzie intravenoasă lentă la fiecare 2 săptămâni (2 administrări pe lună), în doză de 1 mg/kg corp; rata de administrare la primele perfuzii nu trebuie să depăşească 15 mg agalsidasum beta/oră.*

*Durata tratamentului de substituţie enzimatică este indefinită, în principiu, pe tot parcursul vieţii.*

***III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENTUL DE SUBSTITUŢIE ENZIMATICĂ***

*1. Lipsa de complianţă la tratament sau la evaluarea periodică*

*2. Reacţii adverse severe la medicament*

***D. EVALUAREA ŞI MONITORIZAREA PACIENŢILOR CU BOALA FABRY LA INIŢIEREA ŞI PE PARCURSUL TERAPIEI DE SUBSTITUŢIE ENZIMATICĂ***

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

*|* ***Evaluare*** *|* ***Obiective, criterii şi mijloace*** *|* ***Periodicitatea*** *|*

*| | |* ***evaluării,*** *|*

*| | |* ***Recomandări*** *|*

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

*| Generală | Date demografice | iniţial |*

*| | | |*

*| | Activitatea enzimatică | iniţial |*

*| | | |*

*| | Genotip | iniţial |*

*| | | |*

*| | Anamneza şi ex. clinic obiectiv | iniţial, la fiecare|*

*| | (greutate, înălţime) | 6 luni\* |*

*| | | |*

*| | Pedigree-ul clinic | iniţial, actualizat|*

*| | | la fiecare 6 luni |*

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

*| Renală | Creatinină, uree serică | Iniţial, la fiecare|*

*| | | 6 luni\* |*

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

*| | Proteinurie/24 ore sau raport | Iniţial, la fiecare|*

*| | proteinurie/creatininurie din probă | 6 luni\* |*

*| | random | |*

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

*| | Rata filtrării glomerulare (cl. | Iniţial, la fiecare|*

*| | creatininic) | 6 luni\* |*

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

*| | Dializă, transplant (da/nu) | Iniţial, la fiecare|*

*| | | 6 luni\* |*

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

*| Cardiovasculară | Tensiunea arterială | Iniţial, la fiecare|*

*| | | 6 luni\* |*

*| | | |*

*| | ECG, echocardiografie | Iniţial, la fiecare|*

*| | | 24 luni la pacienţi|*

*| | | </= 35 ani, la |*

*| | | fiecare 12 luni la |*

*| | | pacienţi > 35 ani\* |*

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

*| | Monotorizare Holter, coronarografie | Suspiciune aritmii,|*

*| | | respectiv, angor |*

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

*| | Aritmii (da/nu) | Iniţial, la fiecare|*

*| | | 6 luni\* |*

*| | | |*

*| | Angor (da/nu) | Iniţial, la fiecare|*

*| | | 6 luni\* |*

*| | | |*

*| | Infarct miocardic (da/nu) | Iniţial, la fiecare|*

*| | | 6 luni\* |*

*| | | |*

*| | Insuficienţă cardiacă congestivă | Iniţial, la fiecare|*

*| | (da/nu) | 6 luni\* |*

*| | | |*

*| | Investigaţii/intervenţii cardiace | Iniţial, la fiecare|*

*| | semnificative (da/nu) | 6 luni\* |*

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

*| Neurologică | Perspiraţie (normală, hipohidroză, | Iniţial, la fiecare|*

*| | anhidroză) | 6 luni |*

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

*| | Toleranţa la căldură/frig | Iniţial, la fiecare|*

*| | | 6 luni |*

*| | | |*

*| | Durere cronică/acută (da/nu), | Iniţial, la fiecare|*

*| | tratament | 6 luni |*

*| | | |*

*| | Depresie (da/nu) | Iniţial, la fiecare|*

*| | | 6 luni |*

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

*| | Accident vascular cerebral ischemic | Iniţial, la fiecare|*

*| | (da/nu) | 6 luni\* |*

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

*| | Atac ischemic cerebral tranzitor | Iniţial, la fiecare|*

*| | (da/nu) | 6 luni\* |*

*| | | |*

*| | Examinare imagistică cerebrală RMN | Iniţial, la fiecare|*

*| | (da/nu) | 24 - 36 luni\* |*

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

*| ORL | Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu) | Iniţial, la fiecare|*

*| | | 6 luni |*

*| | | |*

*| | Audiograma | Iniţial, la fiecare|*

*| | | 24 - 36 luni\* |*

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

*| Gastroenterologică| Dureri abdominale, diaree (da/nu) | Iniţial, la fiecare|*

*| | | 6 luni |*

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

*| Dermatologică | Angiokeratoame (prezenţă, evoluţie) | Iniţial, la fiecare|*

*| | | 6 luni |*

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

*| Respiratorie | Tuse, sindrom de obstrucţie bronşică| Iniţial, la fiecare|*

*| | (da/nu) | 6 luni |*

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

*| | Fumat (da/nu) | Iniţial, la fiecare|*

*| | | 6 luni |*

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

*| | Spirometrie | iniţial, anual dacă|*

*| | | este anormală, dacă|*

*| | | este normală la |*

*| | | fiecare 24 - 36 |*

*| | | luni |*

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

*| Oftalmologică | Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex.| iniţial, anual dacă|*

*| | biomicroscopic | există tortuozităţi|*

*| | | ale vaselor |*

*| | | retiniene |*

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

*| Alte teste de | Profil lipidic | iniţial, anual |*

*| laborator | | |*

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

*| | Profil trombofilie (proteina C, | iniţial, dacă este |*

*| | proteina S, antitrombina III etc.) | accesibil |*

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

*| Teste de laborator| GL-3 plasmatică, anticorpi IgG | Iniţial pentru |*

*| specializate | serici anti-agalsidasum beta | GL-3 plasmatic, la |*

*| | | 6 luni de la |*

*| | | iniţierea |*

*| | | tratamentului |*

*| | | pentru ambele, dacă|*

*| | | sunt accesibile |*

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

*| Durere/calitatea | Chestionar "Inventar sumar al | Iniţial, la fiecare|*

*| vieţii | durerii" | 6 luni\* |*

*| | | |*

*| | Chestionar de sănătate mos-36 | Iniţial, la fiecare|*

*| | (SF-36) | 6 luni\* |*

*| | | |*

*| | Chestionar PedsQL (copii) | Iniţial, la fiecare|*

*| | | 6 luni\* |*

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

*| Efecte adverse ale| | Monitorizare |*

*| terapiei | | continuă |*

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

***Notă***

*\* Evaluare necesară la modificarea schemei terapeutice sau la apariţia unor complicaţii/evenimente renale, cardiovasculare sau cerebrovasculare.*

***IV. EVALUAREA ŞI MONITORIZAREA PACIENŢILOR CU BOALĂ FABRY CE NU BENEFICIAZĂ DE TRATAMENT DE SUBSTITUŢIE ENZIMATICĂ se face conform criteriilor şi mijloacelor expuse la punctul D, dar cu periodicitate anuală.***

***V. MĂSURI TERAPEUTICE ADJUVANTE ŞI PREVENTIVE PENTRU CELE MAI IMPORTANTE MANIFESTĂRI ALE BOLII FABRY***

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

*|* ***Domeniu de*** *|* ***Manifestări*** *|* ***Tratament adjuvant*** *|*

*|* ***patologie*** *| |* ***şi profilactic*** *|*

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

*| Renală | Proteinurie | Inhibitori ai ECA sau blocanţi |*

*| | | ai receptorilor de |*

*| | | angiotensină; |*

*| | | |*

*| | Uremie | Dializă sau transplant renal |*

*| | | (donator cu boală Fabry |*

*| | | exclus); |*

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

*| Cardiovasculară | Hipertensiune arterială | Inhibitori ai ECA, blocanţi ai |*

*| | | canalelor de calciu pentru |*

*| | | combaterea disfuncţiei |*

*| | | endoteliale şi a vasospasmului;|*

*| | | |*

*| | Hiperlipidemie | Statine; |*

*| | | |*

*| | Bloc A-V de grad înalt, | Cardiostimulare permanentă; |*

*| | bradicardie sau | |*

*| | tahiaritmii severe | |*

*| | | |*

*| | Stenoze coronariene | PTCA sau by-pass |*

*| | semnificative | aortocoronarian; |*

*| | | |*

*| | Insuficienţă cardiacă | Transplant cardiac; |*

*| | severă | |*

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

*| Neurologică | Crize dureroase şi | Evitarea efortului fizic, a |*

*| | acroparestezii | circumstanţelor care provoacă |*

*| | | crizele; fenitoin, |*

*| | | carbamazepin, gabapentin; |*

*| | | |*

*| | Profilaxia accidentelor | Aspirină 80 mg/zi la bărbaţi |*

*| | vasculocerebrale | > 30 ani şi femei > 35 ani; |*

*| | | Clopidogrel dacă aspirina nu |*

*| | | este tolerată; ambele după |*

*| | | accident vasculocerebral |*

*| | | ischemic sau atac ischemic |*

*| | | tranzitor. |*

*| | | |*

*| | Depresie, anxietate, | Aport adecvat de vit. B12, |*

*| | abuz de medicamente | 6,C,folat. |*

*| | | |*

*| | | Ex. psihiatric, inhibitori ai |*

*| | | recaptării serotoninei; |*

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

*| ORL | Vertij | Trimetobenzamidă, |*

*| | | proclorperazină; |*

*| | | |*

*| | Hipoacuzie | Protezare auditivă; |*

*| | | |*

*| | Surditate | Implant cohlear; |*

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

*| Dermatologică | Angiokeratoame | Terapie cu laser; |*

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

*| Respiratorie | | Abandonarea fumatului, |*

*| | | bronhodilatatoare; |*

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

*| Gastrointestinală | Stază gastrică | Mese mici, fracţionate; |*

*| | | metoclopramid |*

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

***VI. PRESCRIPTORI***

*Medicii din specialităţile nefrologie, cardiologie, genetică medicală, pediatrie, neurologie.*

**#CIN**

***NOTĂ:***

*Prin art. I pct. 2 din Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 961/536/2013 (****#M5****) a fost modificat protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 10 cod (A014E). Actul modificator nu face nicio referire cu privire la conţinutul anexelor la acest protocol.*

*În textul actualizat s-a păstrat pentru aceste anexe conţinutul din textul iniţial.*

**#B**

ANEXA 2

**REFERAT DE JUSTIFICARE**

**În atenţia Comisiei Naţionale pentru aprobarea tratamentului în boala Fabry**

**- BOALA FABRY -**

FO nr. Aflat în evidenţă din .....

Număr dosar /

**Pacient**

Nume .................... Prenume ......................

Data naşterii ................. CNP ....................

Adresa ........................

Telefon .......................

Casa de Asigurări de Sănătate ..........................

**Medic curant**

Nume .................... Prenume ...................... CNP ..............

Parafa şi semnătura ...................

Specialitatea .........................

Unitatea sanitară .....................

**1. Solicitare:**

Iniţială: Da Nu

În continuare: Da Nu

Doza de agalzidază beta recomandată .............................

**2. Date clinice**

Talia ................. (cm)

Greutatea ............. (Kg)

Data debutului clinic .................

Data confirmării diagnosticului .......

Metoda de diagnostic utilizată:

- determinarea activităţii alfa-galactozidazei plasmatice şi leucocitare- valori ............./(valori de referinţă ale laboratorului ...........)

(Se anexează în copie buletinul de analiză)

- Analiza ADN: mutaţia identificată ..............

(Se anexează în copie buletinul de analiză)

**3. Evaluarea renală**

Data .......................

Creatinina serică ..........

Uree serică ................

Proteinurie ................

Creatininurie ..............

Clearance creatininic ......

Dializă Da Nu

Transplant renal Da Nu

**4. Evaluarea cardiovasculară**

Data .......................

Tensiunea arterială ........

Cardiomiopatie hipertrofică Da Nu

Aritmii Da Nu

Angor Da Nu

Infarct miocardic Da Nu

Insuficienţă cardiacă congestivă Da Nu

Electrocardiogramă Da Nu

Ecocardiografie Da Nu

Investigaţii/intervenţii cardiace semnificative Da Nu

**5. Evaluarea neurologică**

Data .......................

Perspiraţie (normală, hipohidroză, anhidroză) ..........

Toleranţa la căldură/frig .............

Durere cronică/acută ..................

Tratament antialgic ...................

Depresie Da Nu

Accident vascular cerebral Da Nu

Atac ischemic cerebral tranzitor Da Nu

Examinare imagistică cerebrală Da Nu

**6. Evaluare ORL**

Data .......................

Hipoacuzie/Surditate Da Nu

Acufene Da Nu

Vertij Da Nu

Audiograma Da Nu

**7. Evaluare gastroenterologică**

Data .......................

Dureri abdominale Da Nu

Diaree Da Nu

8. Evaluare dermatologică

Data .......................

Angiokeratoame (prezenţă, evoluţie)

**9. Evaluare respiratorie**

Data .......................

Tuse Da Nu

Sindrom de obstrucţie bronşică Da Nu

Spirometrie Da Nu

**10. Evaluare oftalmologiei**

Data .......................

Acuitate vizuală Da Nu

Oftalmoscopie Da Nu

Ex. biomicroscopic Da Nu

**11. Durere/calitatea vieţii (chestionare)**

Data completării ..................

Chestionar "Inventar sumar al durerii"

Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36)

Chestionar PedsQL (copii)

**12. Efecte adverse ale terapiei cu agalzidaza beta (până la data actualei evaluări) .........................**

**13. Alte afecţiuni (în afară de boala Fabry) ...............................**

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

**14. Scurtă prezentare de către medicul curant a aspectelor esenţiale privind istoricul şi evoluţia bolii la pacientul respectiv**

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

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

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

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

**15. Tratamentul recomandat în boala Fabry:**

**Agalzidaza beta**

**Doza recomandată: 1 mg/kg corp, la fiecare 2 săptămâni**

**Perioada de tratament recomandată: 26 săptămâni**

**Nr. total de flacoane AGALZIDAZA BETA a 35 mg ............... pentru perioada recomandată.**

**16. Alte observaţii referitoare la tratament**

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

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

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

**Semnătura şi parafa medicului curant**

ANEXA 3

**CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT**

Subsemnatul .............................., CNP .........................., domiciliat în ...................., telefon ................. suferind de boala Fabry cu care am fost diagnosticat din data de ............., am fost pe deplin informat în legătură cu manifestările şi complicaţiile posibile ale bolii.

Am fost pe deplin informat asupra beneficiilor tratamentului cu agalzidază beta privind ameliorarea simptomelor actuale şi prevenirea complicaţiilor ulterioare.

De asemenea, am fost informat în legătură cu necesitatea administrării în perfuzie a tratamentului cu agalzidază beta tot la două săptămâni pe termen nelimitat, precum şi în legătură cu riscurile acestui tratament.

Mă angajez să respect cu stricteţe toate prescripţiile medicale legate de tratamentul cu agalzidază beta şi măsurile adjuvante şi profilactice.

Mă angajez să respect cu stricteţe recomandările privind evaluările medicale periodice necesare pe tot parcursul administrării tratamentului cu agalzidază beta.

Sunt de acord să mi se aplice tratamentul cu agalzidază beta, precum şi cu condiţionările aferente menţionate mai sus.

Nume prenume pacient, Semnătura,

Nume prenume medic curant, Semnătura,

Data ........................

**#M13**

***DCI: INSULINUM LISPRO***

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

*I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulină lispro*

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

*II. Doze şi mod de administrare:*

*1. Doza de Insulină lispro este individualizată şi stabilită de către medic în concordanţă cu necesităţile pacientului.*

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

*Utilizarea locurilor de injectare trebuie rotată, astfel încât să nu se folosească acelaşi loc mai frecvent decât aproximativ o dată pe lună. Administrată subcutanat, insulina lispro îşi exercită efectul rapid şi are o durată mai mică de acţiune (2 până la 5 ore), comparativ cu insulina solubilă. Acest debut rapid al acţiunii permite ca o injecţie de insulină lispro să se administreze foarte aproape în timp de momentul mesei. Debutul mai rapid al acţiunii în comparaţie cu insulina umană solubilă se menţine indiferent de locul injectării. Ca şi în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata de acţiune a Insulinei lispro este în funcţie de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura şi activitatea fizică.*

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

*III. Monitorizarea tratamentului*

*În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulină lispro, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.*

*Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienţilor. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei şi ajustarea dozelor de insulină lispro.*

*IV. Contraindicaţii*

*Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

*Hipoglicemia.*

*V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare*

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

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

*Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă. Dacă este utilizată asocierea cu pioglitazonă, pacienţii trebuie supravegheaţi pentru identificarea de semne şi simptome ale insuficienţei cardiace, creştere în greutate şi edeme.*

*VI. Reacţii adverse*

*Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Insulina lispro sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină. Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puţin frecventă.*

*VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.*

*VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.*

**#M13**

***DCI: INSULINUM ASPART***

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

*I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulină aspart*

*Adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 1 an sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.*

*II. Doze şi mod de administrare*

*1. Doza de insulină aspart este individualizată şi stabilită de către medic în concordanţă cu necesităţile pacientului. De regulă, insulina aspart trebuie utilizată în asociere cu insuline cu acţiune intermediară sau prelungită injectate cel puţin o dată pe zi.*

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

*3. Insulina aspart se administrează subcutanat, la nivelul abdomenului, coapsei, în regiunile deltoidiană sau gluteală. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotaţie în cadrul aceleiaşi regiuni anatomice. Atunci când se injectează subcutanat în peretele abdominal, debutul acţiunii va fi la 10 - 20 minute de la injectare. Efectul maxim se manifestă între 1 şi 3 ore de la administrare. Durata acţiunii este de 3 - 5 ore. Ca şi în cazul celorlalte insuline, durata acţiunii variază în funcţie de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură şi activitatea fizică. Ca şi în cazul altor insuline, administrarea subcutanată la nivelul peretelui abdominal asigură o absorbţie mai rapidă decât din alte locuri de injectare. Totuşi, indiferent de locul injectării, debutul acţiunii este mai rapid decât pentru insulina umană solubilă. Insulina aspart poate fi utilizată în PCSI în pompe adecvate pentru perfuzia de insulină. PCSI trebuie administrată în peretele abdominal.*

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

*III. Monitorizarea tratamentului*

*În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulină aspart, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.*

*Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienţilor. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei şi ajustarea dozelor de insulină aspart.*

*IV. Contraindicaţii*

*Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

*V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare*

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

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

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

*Dacă este utilizată asocierea cu pioglitazona, pacienţii trebuie supravegheaţi pentru identificarea de semne şi simptome ale insuficienţei cardiace, creştere în greutate şi edeme.*

*Siguranţa şi eficacitatea insulinei aspart la copii sub 1 an nu fost stabilite. Nu sunt disponibile date.*

*Vârstnici (cu vârsta >/= 65 ani): Insulinum aspart poate fi administrat şi la pacienţii vârstnici dar monitorizarea glicemiei trebuie intensificată şi doza de insulină aspart trebuie ajustată în funcţie de necesităţile individuale*

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

*VI. Reacţii adverse*

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

*Reacţiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacţie şi prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacţii la locul de injectare sunt minore şi tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.*

*VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.*

*VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.*

**#M13**

***DCI: INSULINUM LISPRO***

*Insulina lispro este un analog de insulină cu profil al activităţii care este foarte asemănător cu acela al unei insuline bazale (NPH) pe o perioadă de aproximativ 15 ore.*

*Insulina lispro este constituit din suspensie de protamină a insulinei lispro. Un ml conţine 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulină lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E. coli)*

*I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina lispro*

*Insulina lispro este indicat în tratamentul pacienţilor cu diabet zaharat care necesită insulină pentru menţinerea homeostaziei glucozei.*

*II. Doze şi mod de administrare:*

*1. Doza de Insulina lispro este individualizată şi stabilită de către medic în concordanţă cu necesităţile pacientului.*

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

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

*4. Insulina lispro are un profil al activităţii care este foarte asemănător cu acela al unei insuline bazale (NPH) pe o perioadă de aproximativ 15 ore. Ca şi în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acţiunii Insulina lispro este în funcţie de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură şi activitatea fizică.*

*VIII. Monitorizarea tratamentului*

*În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulina lispro, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.*

*Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienţilor. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei şi ajustarea dozelor de insulină lispro.*

*IV. Contraindicaţii*

*Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*Hipoglicemia*

*V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare*

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

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

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

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

*VI. Reacţii adverse*

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

*Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puţin frecventă.*

*VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.*

*VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.*

**#M13**

***DCI: INSULINUM ASPART***

*Insulina aspart forma premixată 30 este un analog premixat de insulină ce conţine insulină aspart solubilă şi protamină, insulină aspart cristalizată în raport de 30/70. 1 ml suspensie conţine insulină aspart solubilă/insulină aspart cristalizată cu protamină în raport de 30/70 (echivalent cu 3,5 mg) 100 unităţi. Insulina aspart este produsă în Saccharomyces cerevisiae, prin tehnologie ADN recombinat.*

*I. Criterii de includere*

*Adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 10 ani şi peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.*

*II. Doze şi mod de administrare:*

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

*2. La pacienţii cu diabet zaharat tip 1, necesarul individual de insulină este cuprins obişnuit între 0,5 şi 1,0 Unităţi/kg şi zi şi poate fi asigurat total sau parţial de Insulină aspart forma premixată 30. Doza de Insulină aspart forma premixată 30 se stabileşte individual, în concordanţă cu nevoile pacientului.*

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

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

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

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

*III. Monitorizarea tratamentului*

*În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulina aspart, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.*

*IV. Contraindicaţii*

*Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

*V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare*

*Posologia inadecvată sau întreruperea tratamentului, îndeosebi în diabetul de tip 1 duce la hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, condiţii potenţial letale.*

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

*În funcţie de pacient, poate fi necesară compensarea acestui fenomen prin adaptarea dozei de insulină şi/sau a aportului alimentar. Insulina aspart forma premixată 30 se administrează strict în funcţie de orarul meselor. De aceea, la pacienţii cu afecţiuni concomitente sau trataţi cu alte medicamente care pot întârzia absorbţia alimentelor, trebuie avut în vedere debutul rapid al acţiunii.*

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

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

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

*VI. Reacţii adverse*

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

*Reacţiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacţie şi prurit. Cele mai multe reacţii la locul de injectare sunt minore şi tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.*

*VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.*

*VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.*

**#M13**

***DCI: INSULINUM GLULIZINA***

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

*I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulină glulizină*

*Adulţii şi copii peste 6 ani cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.*

*II. Doze şi mod de administrare*

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

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

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

*4. Insulina glulizin trebuie administrată subcutanat în peretele abdominal, coapsă sau muşchiul deltoid sau în perfuzie continuă în peretele abdominal. În cadrul aceleiaşi regiuni (abdomen, coapsă sau muşchi deltoid), locurile injectării şi ale perfuzării trebuie alternate de la o injecţie la alta. Viteza absorbţiei şi, consecutiv, debutul şi durata acţiunii, pot fi influenţate de locul injectării, exerciţiul fizic şi alţi factori. Injectarea subcutanată în peretele abdominal asigură o absorbţie puţin mai rapidă decât de la nivelul altor locuri de injectare.*

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

*III. Monitorizarea tratamentului*

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

*IV. Contraindicaţii*

*Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

*Hipoglicemie*

*V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare*

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

*Dacă este utilizată asocierea cu pioglitazonă, pacienţii trebuie supravegheaţi pentru identificarea de semne şi simptome ale insuficienţei cardiace, creştere în greutate şi edeme.*

*Datele provenite din utilizarea insulinei glulizin la gravide sunt limitate.*

*VI. Reacţii adverse*

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

*Reacţiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacţie şi prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacţii la locul de injectare sunt minore şi tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.*

*VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.*

*VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet sau medici desemnaţi.*

**#M13**

***DCI: PIOGLITAZONUM***

*I. Criterii de includere în tratamentul specific:*

*1. În monoterapie:*

*- la pacienţii cu DZ tip 2 şi insulinorezistenţă importantă, care nu tolerează metforminul sau la care este contraindicat, şi la care valoarea HbA1c este >/= 7%, deşi măsurile de respectare a stilului de viaţă au fost aplicate şi respectate de cel puţin 3 luni.*

*Insulinorezistenţă importantă este sugerată de:*

*- indice de masă corporală, în continuare IMC >/= 30 kg/mp*

*- circumferinţa abdominală, în continuare CA > 94 cm la bărbaţi şi > 80 cm la femei*

*- alte elemente ale sindromului metabolic.*

*2. În terapie orală dublă, în asociere cu:*

*- metformin, 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 metformin sau pentru care metforminul este contraindicat, glicemia fiind insuficient controlată, deşi măsurile de respectare a stilului de viaţă şi administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doză maximă tolerată, au fost aplicate de cel puţin 3 luni. (valoarea HbA1c >/= 7%).*

*3. În terapie orală triplă*

*- la pacienţii cu DZ tip 2 şi insulinorezistenţă importantă 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%.*

*4. Pioglitazona este, de asemenea, indicată în combinaţie cu insulină, la pacienţii cu DZ tip 2 şi insulinorezistenţă importantă, care nu tolerează metforminul sau la care este contraindicat şi la care HbA1c este >/= 7%, în ciuda măsurilor de modificare a stilului de viaţă şi a administrării unei insulinoterapii în doze adecvate, pe o perioadă de minim 3 luni.*

*II. Doze*

*Pioglitazona: 15 - 30 mg/zi şi, în caz de neatingere a ţintei după 3 luni (HbA1c < 7%), doza se poate creşte la 45 mg/zi.*

*În asocierea cu insulină, doza curentă de insulină poate fi păstrată după iniţierea tratamentului cu pioglitazonă. Dacă pacienţii raportează hipoglicemie, doza de insulină trebuie scăzută.*

*III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice*

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

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

*3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse. La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.*

*4. După atingerea şi menţinerea ţintelor terapeutice se va testa posibilitatea menţinerii acestora în condiţiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.*

*IV. Contraindicaţii*

*- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*- insuficienţă cardiacă sau istoric de insuficienţă cardiacă (stadiile NYHA I până la IV)*

*- insuficienţă hepatică*

*- cetoacidoză diabetică*

*- neoplasm de vezică urinară confirmat în prezent sau antecedente de neoplasm de vezică urinară*

*- hematurie macroscopică neinvestigată*

*- boala cardiacă ischemică.*

*V. Precauţii*

*Retenţia hidrică şi insuficienţă cardiacă.*

*Monitorizarea funcţiei hepatice.*

*Tulburări oculare.*

*Creşterea greutăţii corporale: greutatea pacientului trebuie determinată periodic.*

*Anemia.*

*Hipoglicemia.*

*Tulburări osoase.*

*Nu se vor folosi tiazolidindione la pacienţii dializaţi.*

*Comprimatele de pioglitazonă conţin lactoză şi de aceea nu trebuie administrate la pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză.*

*VI. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.*

**#M14**

*VII. Prescriptori: Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

**#M6**

***DCI: ACIDUM TIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM)***

*I. Criterii de includere în tratamentul specific:*

*Acidul alfa-lipoic este indicat pentru tratamentul tulburărilor senzitive din polineuropatia diabetică.*

*II. Doze şi mod de administrare*

*La adulţi, în cazul tulburărilor senzitive din polineuropatie diabetică, doza recomandată este de 600 mg acid alfa-lipoic pe zi.*

*Modul şi durata de administrare*

*Medicamentul poate fi administrat independent de mese, cu suficient lichid.*

*(Deoarece acidul alfa-lipoic interacţionează cu alimentele, se recomandă administrarea medicamentului a jeun, pentru a îmbunătăţi absorbţia).*

*Deoarece polineuropatia diabetică este o boală cronică, poate fi necesar tratament cronic. Decizia asupra fiecărui caz trebuie să aparţină medicului care tratează pacientul.*

*III. Contraindicaţii*

*Acidul alfa-lipoic este contraindicat la pacienţii cu hipersensibilitate cunoscută la acid alfa-lipoic sau la oricare dintre excipienţii produsului.*

*IV. Atenţionări şi precauţii speciale*

*La copii şi adolescenţi nu se recomandă tratamentul cu acidul alfa-lipoic, deoarece nu există experienţă clinică pentru aceste grupe de vârstă. Deoarece nu sunt disponibile date cu privire la siguranţa administrării acidului alfa-lipoic în timpul sarcinii, se recomandă ca pacienta, după apariţia sarcinii, să nu continue să utilizeze acidul alfa-lipoic decât la recomandarea medicului. Nu se cunoaşte dacă acidul alfa-lipoic se excretă în laptele matern. De aceea, acidul alfa-lipoic nu trebuie administrat niciodată în timpul alăptării.*

*Interacţiuni cu alte produse medicamentoase, alte interacţiuni*

*Nu se poate exclude faptul că administrarea concomitentă a acidului alfa-lipoic poate diminua efectul cisplatinei. Efectul insulinei şi antidiabeticelor orale de scădere a glicemiei crescute, poate fi potenţat. De aceea, se recomandă un control glicemic repetat, mai ales la începutul terapiei cu acid alfa-lipoic. În cazuri izolate, poate fi necesară scăderea dozei de insulină, respectiv de antidiabetice orale, pentru a evita apariţia hipoglicemiilor.*

*În timpul tratamentului cu acidul alfa-lipoic este contraindicat consumul de alcool etilic, deoarece alcoolul etilic şi metaboliţii acestuia scad efectul terapeutic al acidului alfa-lipoic.*

*V. Reacţii adverse*

*Până în prezent nu s-au raportat reacţii adverse după administrarea de preparate medicamentoase care conţin acid alfa-lipoic. Totuşi, reacţiile adverse care sunt cunoscute că apar după administrare intravenoasă nu poate fi exclusă cu certitudine în relaţia administrării acestor comprimate filmate. Ocazional, după administrarea rapidă în perfuzie pot să apară cefalee, dispnee, care ulterior dispar spontan. La locul de puncţie sau sistemic, pot să apară reacţii alergice cu urticarie şi erupţii cutanate locale sau chiar şoc. În cazuri izolate, după administrarea intravenoasă a medicamentului, s-au observat crampe musculare, diplopie, purpură şi trombocitopatii. În cazuri izolate, datorită creşterii utilizării glucozei, pot să apară hipoglicemii.*

*VI. PRESCRIPTORI*

*Iniţierea terapiei se face de către medicii din specialitatea diabet zaharat, nutriţie şi boli metabolice şi/sau medici cu competenţă/atestat în diabet şi/sau medici din specialitatea neurologie; continuarea terapiei se poate face şi de către medicii de familie în doza şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

**#M13**

***DCI: SITAGLIPTINUM***

*I. Criterii de includere în tratamentul specific*

*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.*

*II. Doze şi mod de administrare*

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

*III. Monitorizarea tratamentului:*

*- de către specialistul diabetolog, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici şi paraclinici;*

*- clinic: toleranţa individuală, indicii antropometrici, semne/simptome de reacţie alergică, semne/simptome de hipoglicemie, examen clinic complet;*

*- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie a-jeun şi postprandială în funcţie de fiecare caz în parte, HbA1c la iniţierea tratamentului şi la 3 luni, ulterior la schimbarea dozelor sau a schemei de tratament), parametrii funcţiei renale înainte de iniţierea tratamentului şi periodic ulterior.*

*IV. Contraindicaţii*

*Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

*V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare*

*1. Generale: Inhibitorii DPP 4 nu trebuie utilizaţi la pacienţi cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.*

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

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

*4. Pacienţi cu insuficienţă hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată. Sitagliptina nu a fost evaluată la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.*

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

*6. Copii şi adolescenţi: Inhibitorii DPP-4 nu sunt recomandaţi la copii şi adolescenţii cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranţa şi eficacitatea medicamentului.*

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

*VI. Efecte adverse:*

*- cefalee;*

*- susceptibilitate crescută pentru infecţii la nivelul căilor aeriene superioare.*

*VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu gliptine va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către un specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.*

**#M14**

*VIII. Prescriptori: Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

**#M13**

***DCI: INSULINUM DETEMIR***

*Insulina detemir este un analog de insulină cu acţiune prelungită utilizat ca insulină bazală. 1 ml soluţie conţine insulină detemir 100 unităţi (echivalent la 14,2 mg). Insulina detemir este produsă pe Saccharomyces cerevisiae prin tehnologie ADN recombinant.*

*I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulină detemir*

*Adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 1 an sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.*

*II. Doze şi mod de administrare:*

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

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

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

*3. Se administrează subcutanat prin injectare în peretele abdominal, coapsă, braţ, regiunea deltoidiană sau în regiunea gluteală. Locurile de injectare trebuie întotdeauna schimbate în cadrul aceleiaşi regiuni anatomice pentru a evita lipodistrofia. Durata de acţiune variază în funcţie de doză, locul de injectare, fluxul sanguin, temperatură şi nivelul activităţii fizice.*

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

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

*5. Insulina detemir poate fi administrată la pacienţii vârstnici, cu vârsta >/= 65 de ani. Conform Rezumatului Caracteristicilor Produsului, la vârstnici şi la pacienţii cu afectare renală sau hepatică, monitorizarea glicemiei trebuie intensificată şi dozele de insulină detemir ajustate în funcţie de necesităţile individuale.*

**#CIN**

***\*)*** *La punctul II din protocolul DCI: INSULINUM DETEMIR, subpunctul 4 apare de două ori. Însă subpunctele de la punctul II din protocolul DCI: INSULINUM DETEMIR sunt reproduse exact în forma în care au fost publicate la pagina 19 din Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 1050 bis din 27 decembrie 2016.*

**#M13**

*III. Monitorizarea tratamentului*

*În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulină detemir, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.*

*IV. Contraindicaţii*

*Hipersensibilitate la insulina detemir sau la oricare dintre excipienţi*

*V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare*

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

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

*3. Sarcina şi alăptarea. Tratamentul cu insulină detemir poate fi luat în considerare în timpul sarcinii, dar trebuie evaluat orice potenţial beneficiu comparativ cu posibilitatea creşterii riscului unui rezultat nedorit al sarcinii. Datele de siguranţă colectate după punerea pe piaţă a produsului nu au arătat reacţii adverse generate de insulina detemir asupra sarcinii şi nici malformaţii sau toxicitate fetală/neonatală.*

*Alăptarea*

*Nu se cunoaşte dacă insulina detemir se excretă în laptele uman. Nu sunt anticipate efecte metabolice ale insulinei detemir pentru nou-născuţi/copii alăptaţi deoarece insulina detemir este o peptidă care se transformă în aminoacizi în tractul gastrointestinal uman. Femeile care alăptează pot necesita ajustarea dozei de insulină şi a dietei.*

*VI. Reacţii adverse*

*Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Insulină detemir sunt în principal dependente de doză şi datorate efectului farmacologic al insulinei. Hipoglicemia este o reacţie adversă frecventă. Poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.*

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

*VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.*

*VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.*

**#M13**

***DCI: INSULINUM GLARGINE***

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

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

*I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulină glargin*

*Insulina glargin este indicată pentru adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 2 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.*

*Insulina glargin 300 unităţi/ml este indicată pentru tratamentul diabetului zaharat la adulţi. Siguranţa şi eficacitatea insulinei glargin 300 unităţi/ml la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.*

*II. Doze şi mod de administrare*

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

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

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

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

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

*III. Monitorizarea tratamentului*

*În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulină glargin, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.*

*IV. Contraindicaţii*

*Hipersensibilitate la insulina glargin sau la oricare dintre excipienţi.*

*V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare*

*La pacienţii cu insuficienţă hepatică sau la pacienţii cu insuficienţă renală moderată/severă.*

*Sarcina şi alăptarea. Pentru insulina glargin nu sunt disponibile date clinice din studii controlate privind utilizarea sa la în cursul sarcinii\*) şi alăptării.*

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

*Dacă este utilizată asocierea cu pioglitazonă, pacienţii trebuie supravegheaţi pentru identificarea de semne şi simptome ale insuficienţei cardiace, creştere în greutate şi edeme.*

**#CIN**

***\*)*** *Sintagma "utilizarea sa la în cursul sarcinii" nu este corectă din punct de vedere gramatical, însă ea este reprodusă exact în forma în care a fost publicată la pagina 21 din Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 1050 bis din 27 decembrie 2016.*

**#M13**

*VI. Reacţii adverse*

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

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

*VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.*

*VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă în diabet sau medici desemnaţi.*

**#M13**

***DCI: COMBINAŢII (PIOGLITAZONUM + METFORMIN)***

*Substanţa activă: fiecare comprimat conţine pioglitazonă 15 mg (sub formă de clorhidrat) şi clorhidrat de metformină 850 mg.*

*I. Criterii de includere în tratamentul specific:*

*Combinaţia este indicată pentru tratamentul pacienţilor cu diabet zaharat de tip 2, mai ales al celor supraponderali, care nu pot obţine un control suficient al glicemiei numai cu doza maxim tolerată de metformină administrată pe cale orală.*

*II. Doze şi mod de administrare*

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

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

*III. Contraindicaţii*

*Combinaţia este contraindicată la pacienţii cu:*

*- Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi*

*- Insuficienţă cardiacă sau antecedente de insuficienţă cardiacă (stadiile NYHA de la I la IV)*

*- Boală cronică sau acută, care ar putea determina hipoxie tisulară, cum ar fi insuficienţă cardiacă sau respiratorie, infarct miocardic recent, şoc*

*- Insuficienţă hepatică*

*- Intoxicaţie acută cu alcool, alcoolism*

*- Cetoacidoză diabetică sau precomă diabetică*

*- Insuficienţă sau disfuncţie renală (clearance-ul creatininei < 60 ml/min). - Afecţiuni acute cu potenţial de deteriorare a funcţiei renale, cum ar fi:*

*- Deshidratare*

*- Infecţie severă*

*- Şoc*

*- Administrare intravasculară de substanţe de contrast cu iod*

*- Alăptare*

*IV. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice*

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

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

*3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse). La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.*

*V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare*

*1. Acidoza lactică*

*2. Funcţia renală*

*3. Intervenţia chirurgicală*

*4. Administrarea unei substanţe de contrast care conţine iod*

*5. Retenţia de lichide şi insuficienţă cardiacă*

*6. Monitorizarea funcţiei hepatice*

*7. Creşterea în greutate*

*8. Hipoglicemia*

*9. Tulburările oculare*

*10. Ovarele polichistice*

*11. Altele*

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

*13. Combinaţia nu trebuie utilizată în timpul sarcinii şi la femeile aflate în perioada fertilă care nu folosesc metode de contracepţie. Nu se cunoaşte dacă alăptarea determină expunerea copilului mic la medicament. De aceea, combinaţia nu trebuie utilizată de către femeile care alăptează.*

*VI. Reacţii adverse*

*Nu s-au efectuat studii clinice terapeutice cu Combinaţia comprimate; cu toate acestea, s-a demonstrat bioechivalenţa Combinaţiei, constând din administrarea concomitentă de pioglitazonă şi metformină. Reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii: tulburări hematologice şi limfatice (anemie), tulburări oculare, tulburări gastro-intestinale, tulburări metabolice şi de nutriţie (creştere în greutate) tulburări musculo-scheletale şi ale ţesutului conjunctiv (artralgie) tulburări renale şi ale căilor urinare (hematurie)*

*VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.*

**#M14**

*VIII. Prescriptori: Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

**#M11**

*[****DCI: COMBINAŢII (ROSIGLITAZONUM + METFORMIN)****] \*\*\* Abrogat*

*[****DCI: COMBINAŢII (ROSIGLITAZONUM + GLIMEPIRIDUM)****] \*\*\* Abrogat*

**#M13**

***DCI: EXENATIDUM***

*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.*

*II. Doze şi mod de administrare*

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

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

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

*Există şi varianta cu administrare săptămânală/eliberare prelungită a 2 mg de exenatidă. Administrarea se face în aceeaşi zi din săptămână.*

*Fiecare doză trebuie administrată ca injecţie subcutanată în coapsă, abdomen sau partea superioară a braţului.*

*III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice*

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

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

*3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse). La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.*

*IV. Contraindicaţii*

*1. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

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

*V. Precauţii*

*1. La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance al creatininei 50 - 80 ml/min), nu este necesară ajustarea dozajului EXENATIDA. La pacienţii cu insuficienţă renală moderată (clearance al creatininei: 30 - 50 ml/min), creşterea dozei de la 5 µg la 10 µg trebuie aplicată conservator. EXENATIDA nu este recomandat la pacienţii cu nefropatii în stadiu terminal sau cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)*

*2. Pacienţi cu insuficienţă hepatică - La pacienţii cu insuficienţă hepatică nu este necesară ajustarea dozajului EXENATIDA*

*3. Copii şi adolescenţi - Nu există experienţă la copii şi la adolescenţi sub 18 ani.*

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

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

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

*7. EXENATIDA nu trebuie utilizat la pacienţii cu diabet zaharat tip 2 care necesită insulinoterapie din cauza insuficienţei celulelor beta.*

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

*VI. Reacţii adverse*

*Tulburări gastro-intestinale. Reacţia adversă cea mai frecvent raportată a fost greaţa. Odată cu continuarea tratamentului, frecvenţa şi severitatea tulburărilor gastrointestinale au scăzut la majoritatea pacienţilor.*

*Reacţiile la locul injectării. De regulă, aceste reacţii au fost de uşoare şi nu au dus la întreruperea administrării EXENATIDEI.*

*VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.*

**#M14**

*VIII. Prescriptori: Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

**#M13**

***DCI: INSULINUM LISPRO***

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

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

*I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulină lispro formele premixate*

*Insulina lispro formele premixate 25 şi 50 sunt indicate pentru tratamentul pacienţilor cu diabet zaharat care necesită insulină pentru menţinerea homeostaziei glucozei. Administrarea la copii sub 12 ani trebuie luată în considerare numai în cazul în care se aşteaptă un beneficiu comparativ cu insulina obişnuită.*

*II. Doze şi mod de administrare*

*1. Doza de Insulină lispro este individualizată şi stabilită de către medic în concordanţă cu necesităţile pacientului.*

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

*III. Monitorizarea tratamentului*

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

*Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienţilor. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei şi ajustarea dozelor de insulină lispro formă premixată.*

*IV. Contraindicaţii*

*Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*Hipoglicemia*

*V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare*

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

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

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

*Dacă este utilizată asocierea cu pioglitazonă, pacienţii trebuie supravegheaţi pentru identificarea de semne şi simptome ale insuficienţei cardiace, creştere în greutate şi edeme.*

*VI. Reacţii adverse*

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

*Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puţin frecventă.*

*VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.*

*VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă în diabet, medici desemnaţi.*

**#M13**

***DCI: AGLUCOSIDASUM ALFA***

**#B**

**I. Definiţie**

Boala Pompe (glicogenoza tip II) este o boală monogenică (cu transmitere autozomal recesivă) a metabolismului glicogenului, datorată deficitului unei hidrolaze acide lizozomale, alfa-glucozidaza, care determină acumulare consecutivă de glicogen în toate ţesuturile indivizilor afectaţi. A fost descrisă în urmă cu 50 ani.

Frecvenţa este diferit raportată în diferite zone geografice, estimarea medie fiind de 1/40.000.

**II. Forme clinice**

Boala se manifestă printr-un spectru clinic, care are în comun miopatia, de severitate variabilă, dar diferă prin vârsta de debut, implicarea altor organe şi severitatea evoluţiei.

Cea mai severă este forma clasică (generalizată, infantilă), cu debut precoce la vârsta de sugar, caracterizată prin: cardiomegalie, hepatomegalie, hipotonie, cu evoluţie infaustă înaintea vârstei de 2 ani, prin insuficienţă cardio-respiratorie.

Boala Pompe poate debuta şi după vârsta de sugar ("late-onset"), în copilărie, adolescenţă (forma juvenilă) sau chiar la vârsta de adult (din a doua până în a şasea decadă de vârstă) - forma adultă, în care este afectată, în mod esenţial, musculatura scheletică, de obicei fără suferinţă cardiacă. Evoluţia este, în general, lent progresivă (mai rapidă la cei cu debut la vârsta mai mică), conducând la invaliditate şi - prin afectare musculară proximală - la insuficienţă respiratorie.

Acumularea de glicogen este masivă la nivelul cordului, musculaturii scheletice şi în ficat în forma generalizată şi este mai redusă şi limitată de obicei la musculatura scheletică în forma cu debut tardiv.

Criteriile diagnostice sunt nespecifice şi specifice.

**• Criteriile nespecifice:**

- clinic:

• pentru forma infantilă: hipotonie musculară extremă, cardiomegalie, hepatomegalie şi macroglosie (raportate la: 96%; 95%; 82% şi respectiv 62% dintre pacienţi), cu debut la sugar sau cel târziu până la 2 ani;

• pentru forma juvenilă: hipotonie musculară, cardiomegalie, hepatomegalie şi macroglosie (raportate la: 100%; 6%; 29% şi respectiv 8% dintre pacienţi, cu debut între 1 - 15 ani;

• pentru forma adultă: miopatia, hepatomegalia şi macroglosia (raportate la: 100%; 4% şi respectiv 4% dintre pacienţi), cu debut după vârsta de 15 ani.

- EMG: traseu de tip miogen;

- Ecocardiografie; EKG;

- ecografie hepatică (volum hepatic);

- probe funcţionale respiratorii (la vârsta la care este posibil);

- enzime serice: PCK, TGP, TGO cu valori crescute;

- biopsia musculară: conţinut crescut de glicogen.

**• Criterii specifice**

- enzimatic: dozarea alfa-glucozidazei în leucocite (sau: fibroblaşti, ţesut muscular). Valoarea acesteia la pacienţii cu forma infantilă este practic nulă; la cei cu debut tardiv, se situează de obicei sub 20% din valoarea martorilor;

- molecular: analiza ADN pentru decelarea mutaţiilor la nivelul genei α-glucozidazei (localizată pe 17q; 20 exoni). Criteriul molecular nu este obligatoriu pentru diagnostic.

**III. Tratamentul specific** al bolii Pompe, recent disponibil, este un tratament de substituţie enzimatică cu aglucosidasum alfa (preparat comercial Myozyme).

Posologia recomandată este de 20 mg/kg/doză, în perfuzie i.v., la 2 săptămâni interval.

**IV. Criteriul de includere în tratament:**

- pacienţi simptomatici cu diagnostic confirmat specific (enzimatic); acesta nefiind posibil deocamdată în ţara noastră, se stabileşte prin colaborarea cu laboratoare de profil din străinătate.

**V. Monitorizarea tratamentului**

- examen fizic;

- enzime musculare;

- ecocardiografie, EKG, ecografie hepatică;

- probe funcţionale respiratorii (la vârsta la care este posibilă efectuarea acestora);

- chestionare de autoevaluare a calităţii vieţii (la vârsta la care este posibil sau prin informaţii furnizate de părinţi).

Singurul pacient din ţara noastră cu glicogenoză tip II (late-onset), diagnosticat specific, este monitorizat în Centrul de Patologie Genetică din Clinica Pediatrie I Cluj.

**VI. Criterii de excludere din tratament**

- efecte adverse severe ale terapiei: dispnee, tahicardie, dureri precordiale (foarte rare de altfel) sau angioedem (excepţional semnalat);

- lipsa de complianţă la tratament.

**VII. Prescriptori:** medici în specialitatea: Pediatrie, Genetică Medicală, Medicină Internă.

**#M11**

*[****DCI: RIMONABANTUM****] \*\*\* Abrogat*

**#B**

**PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN DIABETUL ZAHARAT**

Diabetul zaharat defineşte o tulburare metabolică care poate avea etiopatogenie multiplă, caracterizată prin modificări ale metabolismului glucidic, lipidic şi proteic, rezultate din deficienţa în insulinosecreţie, insulinorezistenţă sau ambele şi care are ca element de definire până în prezent valoarea glicemiei. (OMS-1999).

Clasificarea etiologică a diabetului zaharat (DZ)

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

| Diabet Zaharat tip 1 |

| • autoimun |

| • idiopatic |

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

| Diabet Zaharat tip 2 |

| • cu predominanţa insulinorezistenţei asociată cu deficit relativ de insulină|

| • cu predominanţa deficitului secretor asociat cu insulinorezistenţă |

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

| Alte tipuri specifice de diabet zaharat (rare) |

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

| Diabet Gestaţional (cu debut sau diagnosticat în cursul sarcinii) |

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

CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ ŞI STADIALĂ A DIABETULUI

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

| Stadii evolutive| Normoglicemie| Hiperglicemie |

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

| Tipuri de | Glicoreglare |Alterarea | Diabet zaharat |

| diabet | normală |toleranţei|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | |la gluc. |Nu necesită|Necesită|Necesită |

| | |Glicemie |insulină |insulină|insulină |

| | |bazală | |pentru |pentru |

| | |modificată| |control |supravieţuire|

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

| DZ tip 1 | <---------|----------|--------------------------------> |

| | | | |

| DZ tip 2 | <---------|----------|----------------> |

| | | | |

| Alte tipuri | | | |

| specifice | <---------|----------|----------------> |

| | | | |

| Diabet | | | |

| gestaţional | <---------|----------|----------------> |

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

Întreaga lume se confruntă cu o pandemie de diabet zaharat tip 2, datorată occidentalizării modului de viaţă, îmbătrânirii populaţiei, urbanizării, care au drept consecinţe modificări ale alimentaţiei, adoptarea unui stil de viaţă sedentar şi dezvoltarea obezităţii. Prevalenţa DZ diferă semnificativ în funcţie de populaţia studiată, vârstă, sex, statutul socio-economic şi stilul de viaţă. Predicţiile pentru anul 2025 sunt îngrijorătoare şi conform aprecierilor ADA, prevalenţa DZ va atinge 9%.

Obiectivul protocolului este de a recomanda diabetologilor criteriile cele mai avantajoase din punct de vedere financiar şi care păstrează în acelaşi timp calitatea îngrijirii persoanelor cu diabet zaharat (DZ). Deoarece insulina este utilizată în tratamentul ambelor tipuri de DZ, în cuprinsul protocolului se fac referinţe la utilizarea insulinei atât în DZ de tip 2, cât şi în DZ de tip 1.

DZ tip 2 este caracterizat prin insuficienţa beta-celulară progresivă, rezistenţă la insulină şi creşterea producţiei hepatice de glucoză. Diferitele modalităţi terapeutice reflectă atât acest caracter progresiv cât şi heterogenitatea bolii rezultată, între altele, din asocierea în cote-părţi diferite ale acestor defecte patogenetice principale.

Protocolul sugerează modalităţi generale de abordare terapeutică (farmacologice şi nefarmacologice) în DZ nou descoperit, precum şi pe parcursul istoriei naturale a bolii.

Ţintele terapeutice sunt cele menţionate în ghidurile IDF, ADA şi EASD. Aplicarea lor va fi însă individualizată în funcţie de situaţia clinică, vârstă, prezenţa comorbidităţilor şi de speranţa de viaţă.

Tratamentul nefarmacologic

Scop: modificarea stilului de viaţă.

Se bazează pe educaţie medicală terapeutică, vizând în principal dietoterapia şi efortul fizic.

Tratamentul nefarmacologic este menţinut obligatoriu pe tot parcursul bolii.

Poate fi încercat, ca unică modalitate terapeutică, doar la pacienţii cu forme uşoare de DZ (de exemplu la pacienţii la care după 3 luni de terapie cu metformin, în doze minime, se ating ţintele terapeutice).

Tratamentul farmacologic

Antidiabetice orale:

- în monoterapie

- în terapie combinată

Insulinoterapia

Antidiabeticele orale

1. Monoterapia

Biguanidele sunt prima opţiune terapeutică, de la dg. DZ.

În cazul în care pacientul prezintă intoleranţă la biguanide şi are IMC < 30 kg/m2 se indică monoterapie cu sulfonilureice.

Iniţial dozele de biguanide vor fi mici, cu posibilitatea creşterii ulterioare, în funcţie de toleranţă şi răspuns.

Eficienţa tratamentului se evaluează la 1 - 3 luni.

Dacă nu se obţin ţintele terapeutice, în condiţiile complianţei la tratament şi regim alimentar, se poate trece la terapie combinată. În privinţa acesteia, prima opţiune este un sulfonilureic.

2. Terapia orală combinată

Se instituie când:

a. monoterapia orală este ineficientă

b. la pacienţi cu DZ tip 2 nou descoperit, cu glicemie a jeun >/= 240 mg/dL, dar < 300 mg/dL (corpi cetonici urinari absenţi) şi/sau HbA1c >/= 9,0% dar < 10,5%:

- BMI >/= 25 Kg/m2:

biguanide asociate cu sulfonilureice sau tiazolidindione. Dozele vor fi titrate, în funcţie de răspunsul glicemic, eventual până la atingerea dozelor "maximale".

În cazul în care, sub tratament cu doze maximale în terapie combinată dublă, ţintele glicemice nu pot fi atinse sau menţinute (la pacient compliant), este indicată instituirea insulinoterapiei sau asocierea triplă de ADO.

- BMI < 25 Kg/m2:

dacă simptomatologia nu este pregnantă, se poate institui tratamentul combinat: Sulfonilureic + biguanid până la atingerea dozelor maximale.

Dacă simptomatologia hiperglicemică este pregnantă (sete, poliurie) şi se însoţeşte de scădere ponderală, se poate opta pentru insulinoterapie (de preferat, dar nu obligator, insulină rapidă în trei prize, iniţial). Ulterior, pe parcursul spitalizării tratamentul se poate individualiza prin adoptarea schemei de tratament cu insulină care serveşte cel mai bine sănătatea şi calitatea vieţii pacientului, sau se poate tenta farmacoterapia orală, dacă sunt premise de succes.

În funcţie de comorbidităţi, contraidicaţii sau intoleranţa la ADO, se poate opta de la început pentru tratament cu insulină.

c. glicemia a jeun >/= 300 mg/dL şi/sau HbA1c >/= 10,5%. În această situaţie de obicei spitalizarea este necesară şi, cel puţin iniţial, se impune tratamentul cu insulină. În funcţie de evoluţia ulterioară (echilibrare metabolică rapidă, necesar de insulină în scădere) se poate încerca înlocuirea insulinoterapiei cu farmacoterapie orală.

3. Insulinoterapia

Conform UKPDS, în momentul diagnosticului, pacienţii cu DZ tip 2 prezintă o reducere cu 50% a funcţiei beta-celulară. Ulterior, funcţia beta-celulară continuă să scadă progresiv cu o rată de aproximativ 4% pe an. În consecinţă, mai devreme sau mai târziu, un procent important al bolnavilor cu DZ tip 2 devin insulinonecesitanţi.

În funcţie de anumite stări sau comorbidităţi, insulinoterapia este indicată în:

- sarcină şi lactaţie, intervenţii chirurgicale, boli hepatice sau renale într-o fază evolutivă avansată, stări acute severe.

- pacienţii care nu tolerează ADO sau au contraindicaţii la ADO

- la pacienţii cu terapie orală în doze maximale care, în pofida complianţei la tratament, nu pot atinge ţintele terapeutice.

- la pacienţii cu DZ tip 2 nou descoperit cu glicemia a jeun >/= 300 mg/dL şi/sau HbA1c > 10,5%.

- la pacienţii care, în lipsa altor comorbidităţi, prezintă scădere ponderală progresivă.

- când medicul curant consideră oportun acest lucru.

Iniţierea insulinoterapiei

Opţiunile obişnuite sunt:

- insulină bazală: se foloseşte insulina intermediară sau cu durată de acţiune prelungită (24 ore)

- insulină bifazică

- asociere de insulină bazală cu insulină prandială (cu acţiune rapidă sau scurtă)

La pacienţii cu insuficienţă secundară a terapiei cu ADO, de obicei vârstnici, schema cea mai des utilizată constă în insulină bazală (insulină intermediară sau insulină cu durată lungă de acţiune) administrată la culcare (8 - 10 unităţi iniţial) asociată cu ADO în cursul zilei. Dozele de insulină se titrează pentru obţinerea unei glicemii a jeun < 110 mg/dL în sângele capilar sau < 125 mg/dL în plasma venoasă.

În cazul în care pacientul nu are o secreţie suficientă de insulină endogenă pentru a menţine euglicemia în cursul zilei, se trece la tratament cu 2 injecţii pe zi de insulină intermediară bazală sau premixată (bifazică) sau la o schemă cu injecţii multiple de insulină.

Ţintele terapeutice vor fi adaptate în funcţie de speranţa de viaţă, de comorbidităţi, de posibilităţile pacientului de automonitorizare şi control.

ŢINTELE GLICEMICE

IDF

Risc scăzut Risc arterial Risc microvascular

HbA1c </= 6,5% > 6,5% > 7,5%

Glicemia a jeun < 110 >/= 110 > 125

şi preprandial:

(plasma venoasă) mg/dl

Glicemia în sânge

Capilar (mg/dl) a jeun: < 100 >/= 100 >/= 110

postprandial: < 135 >/= 135 > 160

ADA

HbA1c (similar DCCT): < 7,0%

Glicemie capilară preprandială: 90 - 130 mg/dl

Glicemie capilară postprandială: < 180 mg/dl

**RECOMANDĂRI**

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficienţa terapiei trebuie urmărită la intervale regulate, prin determinarea glicemiei bazale, glicemiei postprandiale, HbA1c.

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

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse.

4. La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport eficienţă-cost cât mai bun.

5. După atingerea şi menţinerea ţintelor terapeutice se va testa posibilitatea menţinerii acestora în condiţiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.

6. De regulă, tratamentul DZ tip 2 trebuie început cu metformin.

7. Tripla asociere de ADO se va folosi doar în cazuri bine selectate, preferându-se introducerea, în caz de eşec al dublei asocieri de ADO, precoce a insulinoterapiei.

8. Beneficiile specifice ale sulfonilureicelor se datorează şi altor efecte, independente de puterea lor hipoglicemiantă. Deoarece hipoglicemia este mai puţin frecventă în cursul tratamentului cu gliquidona, glipizid, gliclazid sau glimepirid (comparativ cu tratamentul cu glibenclamid), acestea prezintă un avantaj terapeutic la pacienţii vârstnici, vulnerabili la hipoglicemie, cu insuficienţă renală moderată (clearance la creatinină > 60 mg/dl) şi cu risc cardiovascular crescut (nu împiedică precondiţionarea ischemică).

9. Gliquidona, fiind lipsită de eliminare renală, şi glipizida pot fi administrate la pacienţii cu insuficienţă renală cronică moderată.

10. Tratamentul cu sulfonilureice va fi nuanţat în funcţie de situaţiile în care preparate specifice oferă anumite avantaje terapeutice. Dacă criteriul efectului hipoglicemiant este determinant în alegerea sulfonilureicului, atunci se va opta pentru preparatul care, la aceeaşi potenţă, are preţul cel mai redus.

11. Repaglinida, fiind un regulator al glicemiei postprandiale, este indicat la persoanele cu HbA1c < 8.5% - 9,0% deoarece la această categorie de pacienţi hiperglicemia postprandială este principalul contributor la creşterea HbA1c. În cadrul acestei categorii vor fi selectaţi cei la care modul de viaţă nu le permite un număr fix de mese zilnice şi un orar regulat al lor.

12. Tiazolidindionele (TZD): în monoterapie pot fi administrate în terapia persoanelor cu DZ tip 2, supraponderali, cu stigmatele sindromului metabolic, care au intoleranţă la biguanide (sau contraindicaţii) şi la care nu există contraindicaţii pentru TZD. De asemenea, pot fi administrate în asociere cu biguanide dacă monoterapia cu biguanide nu duce la atingerea ţintelor terapeutice, în cazurile indicate. Prezentăm protocol separat.

13. Inhibitorii dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4) ameliorează controlul glicemic prin medierea creşterii valorilor hormonilor endogeni activi. Hormonii endogeni, care includ peptidul 1 glucagon-like (PGL-1) şi polipeptidul insulinotrop dependent de glucoză (PIG), sunt eliberaţi din intestin pe tot parcursul zilei, iar concentraţiile lor cresc ca răspuns la ingestia de alimente. Aceşti hormoni fac parte dintr-un sistem endogen implicat în reglarea fiziologică a homeostaziei glucozei. Când concentraţiile glucozei în sânge sunt normale sau crescute, PGL-1 şi PIG cresc sinteza şi eliberarea insulinei din celulele beta pancreatice, prin căi de semnalizare intracelulară care implică AMP-ul ciclic. Tratamentul cu PGL-1 sau cu inhibitori ai DPP-4 pe modele animale de diabet zaharat tip 2 a demonstrat îmbunătăţirea răspunsului celulelor beta la glucoză şi stimularea biosintezei şi eliberării insulinei. În cazul unor concentraţii mai mari de insulină, preluarea glucozei în ţesuturi este crescută. În plus, PGL-1 reduce secreţia de glucagon din celulele alfa pancreatice. Concentraţiile reduse de glucagon, împreună cu concentraţiile mai mari de insulină, duc la o producţie hepatică mai redusă de glucoză, determinând scăderea glicemiei. Efectele PGL-1 şi PIG sunt dependente de glucoză, astfel încât atunci când concentraţiile glucozei în sânge sunt mici nu se observă stimularea eliberării de insulină şi supresia secreţiei de glucagon de către PGL-1. Atât pentru PGL-1 cât şi pentru PIG, stimularea eliberării de insulină este intensificată atunci când glucoza creşte peste concentraţiile normale. În plus, PGL-1 nu afectează răspunsul normal al glucagonului la hipoglicemie. Activitatea PGL-1 şi PIG este limitată de enzima DPP-4, care hidrolizează rapid hormonii endogeni în metaboliţi inactivi. Inhibitorii dipeptidil peptidazei 4 împiedică hidroliza hormonilor endogeni de către DPP-4, crescând astfel concentraţiile plasmatice ale formelor active de PGL-1 şi PIG. Prin creşterea valorilor hormonilor endogeni activi, inhibitorii dipeptidil peptidazei 4 creşte eliberarea de insulină şi scade valorile de glucagon, într-un mod dependent de glucoză. La pacienţii cu diabet zaharat tip 2 cu hiperglicemie, aceste modificări ale valorilor insulinei şi glucagonului determină scăderea hemoglobinei A\_1c (HbA\_1c) şi scăderea glicemiei a jeun şi postprandiale. Prezentăm protocol separat.

14. Exenatida este un mimetic al incretinei care manifestă câteva acţiuni antihiperglicemice ale peptidei 1 asemănătoare glucagonului (GLP-1). Secvenţa de aminoacizi a exenatidei se suprapune parţial cu cea a GLP-1 uman. S-a demonstrat că exenatida activează în vitro receptorul uman GLP-1 mecanismul de acţiune fiind mediat de AMP ciclic şi/sau de alte căi intracelulare de semnalizare. Exenatida creşte, în mod dependent de glucoză, secreţia de insulină din celulele pancreatice beta. Pe măsură ce concentraţiile sanguine ale glucozei scad, secreţia de insulină se reduce. Atunci când exenatida a fost utilizată în asociere numai cu metformina, nu s-a observat creşterea incidenţei hipoglicemiei faţă de asocierea placebo cu metformină, ceea ce s-ar putea datora acestui mechanism insulinotrop dependent de glucoză. Exenatida suprimă secreţia de glucagon, despre care se ştie că este inadecvat crescută în diabetul tip 2. Concentraţiile de glucagon mai mici duc la scăderea producţiei hepatice de glucoză. Cu toate acestea, exenatida nu alterează răspunsul glucagonic normal şi alte răspunsuri hormonale la hipoglicemie. Exenatida încetineşte golirea stomacului, reducând, astfel, rata cu care apare în circulaţie glucoza derivată din alimentele ingerate. Prezentăm protocol separat.

Analogii de insulină

Tratamentul diabetului zaharat cu insuline umane este nefiziologic atât datorită profilului farmacocinetic al acestor insuline cât şi datorită căii de administrare a insulinei (subcutanat). Astfel, toate preparatele de insulină umană presupun administrare preprandială de la minim cu 15 minute - 45 minute în funcţie de preparat, interval adesea nerespectat de către pacient, fapt ce diminuează convenienţa şi complianţa la tratament, cu consecinţe negative asupra controlului metabolic. De asemenea, variabilitatea, riscul crescut de hipoglicemie (în special nocturnă) şi câştigul ponderal sunt neajunsuri ale tratamentului cu insulină umană, care împiedică tratamentul "agresiv" în vederea obţinerii ţintelor glicemice.

Cu scopul depăşirii acestor limitări ale insulinelor umane, au fost dezvoltaţi şi lansaţi analogii de insulină, care după profilul lor de acţiune sunt: rapizi (prandiali), bazali şi premixaţi (cu acţiune duală).

**Analogii de insulină cu acţiune rapidă** (Humalog, NovoRapid, Apidra), indiferent de locul injectării subcutanate au o absorbţie mai rapidă, o concentraţie maximă crescută instalată rapid şi o durată de acţiune mai scurtă în comparaţie cu insulina rapidă umană.

Ca atare, oricare analog rapid trebuie administrat, în general, imediat înainte de masă, iar atunci când este necesar, administrarea poate fi imediat după masă.

De asemenea controlul glicemiei post-prandiale este îmbunătăţit cu risc scăzut de hipoglicemie (în special severă şi nocturnă).

**Analogii de insulină bazală** (Lantus, Levemir) oferă controlul glicemiei bazale pe o durată de 24 de ore, fără vârf pronunţat de acţiune. Variabilitatea şi riscul de hipoglicemie sunt scăzute în comparaţie cu insulinele umane bazale. Ambii analogi bazali pot fi folosiţi atât în tipul 1 de diabet cât şi în tipul 2 (atât în combinaţie cu ADO cât şi ca parte a unei scheme bazal-bolus). Pentru insulina Levemir, avantajul asupra câştigului ponderal a fost demonstrat constant în studiile din diabetul zaharat tip 1 cât şi 2.

**Analogii premixaţi de insulină, cu acţiune duală** (Humalog Mix 25, 50 şi NovoMix 30) conţin atât analogul rapid (lispro şi respectiv aspart) în amestecuri fixe de 25, 50 şi respectiv 30% alături de insulina cu acţiune prelungită. Prezenţa analogului rapid (lispro şi respectiv aspart) determină debutul rapid, cu concentraţia maximă atinsă rapid, permiţând administrarea mai aproape de masă (între 0 şi 10 minute înainte/după masă) iar componenta prelungită asigură o durată de acţiune de 24 de ore, mimând cele 2 faze insulinosecretorii fiziologice. Şi aceşti analogi premixaţi pot fi folosiţi atât în tipul 1 de diabet cât şi în tipul 2 (cu sau fără ADO în combinaţie).

**Iniţierea insulinoterapiei cu analogi de insulina**

Iniţierea insulinoterapiei cu analogi de insulină atât în diabetul zaharat tip 1 cât şi cel tip 2 de face de către medicul diabetolog în urma deciziei acestuia, bazată pe evaluarea complexă a persoanei cu diabet zaharat.

**Schimbarea tratamentului insulinic cu insulină umană cu analog de insulină** se face de către medicul diabetolog şi este recomandat a se realiza în următoarele situaţii:

1. Orice persoană cu diabet zaharat la care **echilibrul metabolic** nu este obţinut, în ciuda unui stil de viaţă adecvat (dietă, exerciţiu fizic) şi a unei complianţe crescute la tratament.

2. **Variabilitate glicemică** crescută în pofida unui stil de viaţă adecvat şi constant.

3. **Hipoglicemii** recurente sau asimptomatice în ciuda unui stil de viaţă adecvat (dietă, exerciţiu fizic).

4. **Stil de viaţă activ, neregulat:** copii, adolescenţi, adulţi care prin natura activităţii lor au acest stil de viţă activ, neregulat.

**Indicaţii specifice (conform RCP) ale analogilor de insulină la grupuri populaţionale speciale sau la anumite grupe de vârstă**

1. Copii, adolescenţi: NovoRapid de la >/= 2 ani, Humalog, Lantus, Levemir de la >/= 6 ani, Humalog NPL >/= 12 an. În cazul în care este preferată mixtura de analog, NovoMix 30 >/= 10 ani Humalog Mix 25, Humalog Mix %0 >/= 12 ani

2. Sarcina: NovoRapid, Humalog, Humalog Mix 25, 50, Humalog NPL

3. Alăptare: NovoRapid, Humalog, Humalog Mix 25, 50, Humalog NPL NovoMix 30

4. Obezitate: Levemir

5. Insuficienţă renală, insuficienţă hepatică asociată: NovoRapid, Humalog, Humalog Mix 25, 50, Humalog NPL

ALTE RECOMANDĂRI

1. Eficienţa terapiei va fi evaluată periodic, la 3 luni sau ori de câte ori este nevoie. Dacă după 3 luni nu există ameliorări semnificative, se evaluează stilul de viaţă şi, dacă este necesar, se trece la o etapă superioară de tratament. Dacă la 3 luni există o tendinţă de ameliorare a controlului metabolic, se întăreşte educaţia şi se continuă etapa terapeutică.

2. Schemele terapeutice vor fi menţinute numai dacă-şi demonstrează superioritatea (cost-eficienţă, calitatea vieţii).

**Protocoale terapeutice pentru analogii de insulină cu acţiune rapidă**

**Protocol terapeutic pentru INSULINA LISPRO (Humalog)**

Humalog este un analog de insulină cu acţiune scurtă. Un ml conţine 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulina lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli).

**I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina lispro**

Adulţi, copii, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină. De asemenea, Humalog este indicat pentru stabilizarea iniţială a diabetului zaharat.

Datele de la un număr mare de sarcini expuse nu evidenţiază nici o reacţie adversă a insulinei lispro asupra sarcinii sau asupra sănătăţii fătului/nou-născutului.

**II. Doze şi mod de administrare:**

1. Doza de Humalog este individualizată şi stabilită de către medic în concordanţă cu necesităţile pacientului.

2. Humalog se administrează subcutanat, la nivelul braţelor, coapselor, feselor sau abdomenului. Utilizarea locurilor de injectare trebuie rotată, astfel încât să nu se folosească acelaşi loc mai frecvent decât aproximativ o dată pe lună. Administrat subcutanat, Humalog îşi exercită efectul rapid şi are o durată mai mică de acţiune (2 până la 5 ore), comparativ cu insulina solubilă. Acest debut rapid al acţiunii permite ca o injecţie de Humalog să se administreze foarte aproape în timp de momentul mesei. Debutul mai rapid al acţiunii în comparaţie cu insulina umană solubilă se menţine indiferent de locul injectării. Ca şi în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acţiunii Humalog este în funcţie de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura şi activitatea fizică. Humalog poate fi utilizat în perfuzie continuă subcutanată cu insulina (PCSI) în pompe adecvate pentru perfuzia de insulină.

3. Humalog poate să fie administrat intravenos, de exemplu pentru controlul glicemiei în timpul cetoacidozei, bolilor acute sau în perioadele intra- şi postoperatorii.

**III. Monitorizarea tratamentului**

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

Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienţilor. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei şi ajustarea dozelor de insulină lispro.

**IV. Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

Hipoglicemia

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

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

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

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

**VI. Reacţii adverse**

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Humalog sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

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

**VII. Retratament:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

**VIII. Prescriptori:** medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.

**Protocol terapeutic pentru INSULINA ASPART (NovoRapid)**

NovoRapid este un analog de insulină cu acţiune scurtă. O unitate de insulină aspart (obţinută prin tehnologie ADN recombinant pe Saccharomyces cerevisiae) corespunde la 6 nmol, 0,035 mg de insulină aspart bază anhidră.

**I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulină aspart**

Adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 2 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină. NovoRapid (insulină aspart) poate fi utilizat în timpul sarcinii. În timpul alăptării nu există restricţii privind tratamentul cu NovoRapid. Tratamentul cu insulină al mamelor care alăptează nu prezintă risc pentru copil.

**II. Doze şi mod de administrare:**

1. Doza de NovoRapid este individualizată şi stabilită de către medic în concordanţă cu necesităţile pacientului. De regulă, NovoRapid trebuie utilizat în asociere cu insuline cu acţiune intermediară sau prelungită injectate cel puţin o dată pe zi. În mod obişnuit, necesarul individual de insulina pentru adulţi şi copii este de 0,5 - 1,0 U/kg şi zi. În tratamentul corelat cu mesele, 50 - 70% din necesarul de insulină poate fi asigurat de NovoRapid, iar restul de o insulină cu acţiune intermediară sau prelungită.

2. NovoRapid are un debut mai rapid şi o durată mai scurtă a acţiunii decât insulina umană solubilă. Datorită debutului său rapid, NovoRapid trebuie administrat, în general, imediat înainte de masă. Atunci când este necesar, NovoRapid poate fi administrat imediat după masă.

3. NovoRapid se administrează subcutanat, la nivelul abdomenului, coapsei, în regiunile deltoidiană sau gluteală. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotaţie în cadrul aceleiaşi regiuni anatomice. Atunci când se injectează subcutanat în peretele abdominal, debutul acţiunii va fi la 10 - 20 minute de la injectare. Efectul maxim se manifestă între 1 şi 3 ore de la administrare. Durata acţiunii este de 3 - 5 ore. Ca şi în cazul celorlalte insuline, durata acţiunii variază în funcţie de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură şi activitatea fizică. Ca şi în cazul altor insuline, administrarea subcutanată la nivelul peretelui abdominal asigură o absorbţie mai rapidă decât din alte locuri de injectare. Totuşi, indiferent de locul injectării, debutul acţiunii este mai rapid decât pentru insulina umană solubilă. NovoRapid poate fi utilizat în perfuzie continuă subcutanată cu insulina (PCSI) în pompe adecvate pentru perfuzia de insulină. PCSI trebuie administrată în peretele abdominal.

4. De asemenea, dacă este necesar, NovoRapid poate fi administrat intravenos de către personal medical de specialitate.

**IV. Monitorizarea tratamentului**

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

Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienţilor. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei şi ajustarea dozelor de insulină aspart.

**IV. Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

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

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

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

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă. La pacienţii care utilizează NovoRapid poate fi necesară creşterea frecvenţei administrărilor sau o modificare a dozelor faţă de insulinele folosite obişnuit. Dacă este necesară ajustarea dozelor, aceasta poate fi făcută la primele doze sau în primele săptămâni sau luni de tratament.

Nu au fost efectuate studii la copii cu vârsta sub 2 ani.

**VI. Reacţii adverse**

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

Reacţiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacţie şi prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacţii la locul de injectare sunt minore şi tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

**VII. Retratament:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

**VIII. Prescriptori:** medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.

**Protocol terapeutic pentru INSULINA GLULIZINA (Apidra(R))**

Insulina glulizina (Apidra(R)) este un analog de insulină umană cu acţiune rapidă produs prin tehnologia ADN-ului recombinant utilizând tulpini de Escherichia coli. Fiecare ml conţine insulină glulizină 100 Unităţi (echivalent cu 3,49 mg)

**I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina glulizina - Apidra(R)**

Adulţi cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

**II. Doze şi mod de administrare**

**1.** Regimul de doze de Apidra trebuie ajustat individual.

**2.** Apidra(R) trebuie utilizat în regimuri terapeutice care includ o insulină cu durată de acţiune intermediară sau lungă sau analogi de insulină bazală şi poate fi utilizat în asociere cu antidiabetice orale.

**3.** Apidra trebuie administrat cu puţin timp (0 - 15 min) înainte de masă sau imediat după masă.

**4.** Apidra trebuie administrată subcutanat în peretele abdominal, coapsă sau muşchiul deltoid sau în perfuzie continuă în peretele abdominal. În cadrul aceleiaşi regiuni (abdomen, coapsă sau muşchi deltoid), locurile injectării şi ale perfuzării trebuie alternate de la o injecţie la alta. Viteza absorbţiei şi, consecutiv, debutul şi durata acţiunii, pot fi influenţate de locul injectării, exerciţiul fizic şi alţi factori. Injectarea subcutanată în peretele abdominal asigură o absorbţie puţin mai rapidă decât de la nivelul altor locuri de injectare.

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

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

**IV. Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

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

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, stări patologice potenţial letale. O consecinţă farmacodinamică a acţiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile. Trecerea unui pacient la un nou tip sau la o altă marcă de insulină trebuie făcută sub supraveghere medicală strictă. Modificări în ceea ce priveşte concentraţia, marca (producătorul), tipul (normală, NPH, lentă etc.), şi/sau metoda de fabricaţie pot determina modificări ale regimului de doze. Poate fi necesară şi ajustarea tratamentului antidiabetic oral asociat.

Nu există date adecvate cu privire la utilizarea insulinei glulizină la femeile gravide. Este necesară prudenţă atunci când medicamentul se prescrie la femei gravide. Este esenţială monitorizarea atentă a glicemiei. Nu se cunoaşte dacă insulina glulizină se excretă în laptele uman, dar, în general, insulina nu se elimină în laptele matern şi nu se absoarbe după administrare orală. Mamele care alăptează pot necesita ajustarea dozei de insulină şi a dietei.

**VI. Reacţii adverse**

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Apidra sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Reacţiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacţie şi prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacţii la locul de injectare sunt minore şi tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

**VII. Retratament:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

**VIII. Prescriptori:** medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet sau medici desemnaţi.

**Protocoale terapeutice pentru analogii premixaţi**

**Protocol terapeutic Humalog Mix 25, Humalog Mix 50**

Humalog Mix25 este un analog premixat de insulia constituit din soluţie de insulină lispro 25% şi suspensie de protamină a insulinei lispro 75%. Humalog Mix50 este constituit din soluţie de insulină lispro 50% şi suspensie de protamină a insulinei lispro 50%. - Un ml conţine 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulina lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli).

**I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina lispro**

Humalog Mix25, Mix50 sunt indicate pentru tratamentul pacienţilor cu diabet zaharat care necesită insulină pentru menţinerea homeostaziei glucozei.

Datele de la un număr mare de sarcini expuse nu evidenţiază nici o reacţie adversă a insulinei lispro asupra sarcinii sau asupra sănătăţii fătului/nou-născutului.

**II. Doze şi mod de administrare:**

1. Doza de Humalog este individualizată şi stabilită de către medic în concordanţă cu necesităţile pacientului.

2. Humalog Mix25, Mix50 trebuie administrat numai prin injectare subcutanată. După administrarea subcutanată a Humalog Mix25, Mix50 se observă debutul rapid şi atingerea precoce a activităţii maxime. Aceasta permite ca Humalog Mix25, Mix50 să poată fi administrate foarte aproape de momentul mesei. Durata de acţiune a componentei suspensie de protamină a insulinei lispro (NPL) a Humalog Mix este similară cu aceea a unei insuline bazale (NPH). Acţiunea în timp a oricărei insuline poate să varieze considerabil la persoane diferite sau în diferite perioade de timp la aceeaşi persoană. Ca şi în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acţiunii Humalog Mix este în funcţie de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura şi activitatea fizică.

**V. Monitorizarea tratamentului**

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

Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienţilor. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei şi ajustarea dozelor de insulină lispro.

**IV. Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

Hipoglicemia

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

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

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

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

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

**VI. Reacţii adverse**

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Humalog sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

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

**VII. Retratament:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

**VIII. Prescriptori:** medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă în diabet, medici desemnaţi.

**Protocol terapeutic pentru INSULINA NovoMix 30**

NovoMix 30 este un analog premixat de insulia ce conţine insulina aspart solubilă şi protamin insulină aspart cristalizată în raport de 30/70. O unitate de insulina aspart (obţinută prin tehnologie ADN recombinant în Saccharomyces cerevisiae) corespunde la 6 nmol, 0,035 mg de insulină aspart bază anhidră.

**I. Criterii de includere**

Adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 10 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

**II. Doze şi mod de administrare:**

1. NovoMix 30 poate fi administrat în monoterapie la pacienţii cu diabet zaharat tip 2 sau în asociere cu medicamente antidiabetice orale pentru care este aprobată asocierea cu insulină, atunci când acele medicamente antidiabetice orale în monoterapie nu realizează un control glicemic satisfăcător. Pentru pacienţii cu diabet zaharat tip 2, doza iniţială recomandată de NovoMix 30 este de 6 U la micul dejun şi 6 U la cină (masa de seară). De asemenea, pentru administrarea NovoMix 30 o dată pe zi, tratamentul poate fi iniţiat cu 12 U la cină (masa de seară). Când NovoMix 30 se administrează o dată pe zi, iar doza este mai mare de 30 de unităţi, în general este recomandat să se împartă doza în două părţi şi să se efectueze două administrări.

2. Având la bază rezultate din studii clinice, pentru ajustarea dozei este recomandat următorul ghid. În cazul unei administrări de două ori pe zi, pentru evaluarea dozei de la cină trebuie utilizate valorile glicemiei dinaintea micului dejun, iar pentru evaluarea dozei de dimineaţă, trebuie utilizate valorile glicemiei dinaintea cinei.

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

**| Valoarea glicemiei pre-prandial | Ajustarea |**

**| | dozei de |**

**| | NovoMix 30|**

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

**| < 4,4 mmol/l | < 80 mg/dL | -2 U |**

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

**| 4,4 - 6,1 mmol/l| 80 - 110 mg/dL | 0 |**

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

**| 6,2 - 7,8 mmol/l| 111 - 140 mg/dL| +2 U |**

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

**| 7,9 - 10 mmol/l | 141 - 180 mg/dL| +4 U |**

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

**| > 10 mmol/l | > 180 mg/dL | +6 U |**

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

Trebuie utilizate cele mai mici nivele pre-prandiale din ultimele trei zile. Doza nu trebuie crescută dacă a survenit hipoglicemia pe parcursul acestor zile. Ajustarea dozei poate fi făcută o dată pe săptămână până când este atinsă valoarea ţintă HbA1c.

3. La pacienţii cu diabet zaharat tip 1, necesarul individual de insulină este cuprins obişnuit între 0,5 şi 1,0 Unităţi/kg şi zi şi poate fi asigurat total sau parţial de NovoMix 30. Doza de NovoMix 30 se stabileşte individual, în concordanţă cu nevoile pacientului.

4. NovoMix 30 poate fi administrat pacienţilor vârstnici. Totuşi există o experienţă limitată privind utilizarea NovoMix 30 în asociere cu ADO la pacienţi cu vârsta peste 75 de ani.

5. NovoMix 30 prezintă un debut al acţiunii mai rapid decât insulina umană bifazică şi trebuie administrată, în general, imediat înainte de masă. Când este necesar, NovoMix 30 se poate administra la scurt timp după masă.

6. NovoMix 30 se administrează subcutanat în coapsă sau peretele abdominal. Se poate administra, de asemenea, în regiunea fesieră sau deltoidiană. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotaţie în cadrul aceleiaşi regiuni. Ca şi în cazul celorlalte insuline, durata acţiunii variază în funcţie de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură şi activitatea fizică. NovoMix 30 nu se administrează niciodată intravenos.

7. Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacientului.

8. NovoMix 30 poate fi utilizat la copii şi adolescenţi începând de la vârsta de 10 ani în cazul în care insulina premixată este preferată. Pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 şi 9 ani datele clinice sunt limitate. Nu au fost efectuate studii cu NovoMix 30 la copii cu vârsta sub 6 ani.

**III. Monitorizarea tratamentului**

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

**IV. Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

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

Posologia inadecvată sau întreruperea tratamentului, îndeosebi în diabetul de tip 1 (diabet zaharat insulino-dependent) duce la hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, condiţii potenţial letale.

Omiterea unei mese sau efortul fizic excesiv, neplanificat poate duce la hipoglicemie. Comparativ cu insulina umană bifazică, NovoMix 30 poate avea un efect mai pronunţat de scădere a glicemiei până la 6 ore după injectare. În funcţie de pacient, poate fi necesară compensarea acestui fenomen prin adaptarea dozei de insulină şi/sau a aportului alimentar.

NovoMix 30 se administrează strict în funcţie de orarul meselor. De aceea, la pacienţii cu afecţiuni concomitente sau trataţi cu alte medicamente care pot întârzia absorbţia alimentelor, trebuie avut în vedere debutul rapid al acţiunii.

Modificări ale concentraţiei, mărcii (producătorul), tipului, speciei şi/sau metodei de fabricaţie) pot face necesară modificarea dozei. La pacienţii trataţi cu NovoMix 30 poate fi necesară modificarea posologiei folosită în cazul insulinei lor uzuale. Dacă este necesară modificarea dozei, aceasta se poate face de la prima doză sau în timpul primelor săptămâni sau luni de tratament.

Sarcina şi alăptarea. Experienţa clinică privind folosirea insulinei aspart în timpul sarcinii este limitată. Studiile privind efectele asupra reproducerii la animale nu au evidenţiat nici o diferenţă între insulina aspart şi insulina umană în ceea ce priveşte embriotoxicitatea sau teratogenitatea. În timpul alăptării nu există restricţii privind tratamentul cu NovoMix 30. Tratamentul cu insulină al mamelor care alăptează nu prezintă risc pentru copil. Totuşi, poate fi necesară ajustarea dozei de NovoMix 30.

Asocierea NovoMix 30 cu pioglitazonă trebuie avută în vedere numai după o evaluare clinică a riscului pacientului de dezvoltare a unor semne sau simptome legate de retenţia de lichide. Tratamentul cu NovoMix 30 trebuie iniţiat cu atenţie prin stabilirea treptată a celei mai mici doze necesare atingerii controlului glicemic.

**VI. Reacţii adverse**

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează NovoMix sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină şi de aceea, pe durata intensificării dozajului, este necesară o atenţie specială.

Reacţiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacţie şi prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacţii la locul de injectare sunt minore şi tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

**VII. Retratament:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

**VIII. Prescriptori:** medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.

**Protocoale terapeutice pentru analogii bazali de insulină**

**Protocol terapeutic pentru INSULINA GLARGIN (LANTUS(R))**

Insulina glargin (LantusR) este un analog de insulină umană cu durată lungă de acţiune produs prin tehnologia ADN-ului recombinant pe tulpini de Escherichia coli (K12). Fiecare ml conţine insulină glargin 100 Unităţi (echivalent cu 3,64 mg insulină).

**I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina glargina**

Adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 6 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

**II. Doze şi mod de administrare**

1. Lantus(R) trebuie administrat o dată pe zi, oricând în timpul zilei, însă la aceeaşi oră în fiecare zi.

2. La copii cu vârsta de 6 ani sau peste, eficacitatea şi siguranţa Lantus(R) au fost demonstrate numai în cazul în care se administrează seara.

3. În caz de control insuficient al glicemiei sau de tendinţă la episoade hiper- sau hipoglicemice, înainte de a lua în considerare ajustarea dozei, trebuie verificate complianţa pacientului la regimul de tratament prescris, locurile de injectare, corectitudinea tehnicii de injectare şi toţi ceilalţi factori relevanţi.

4. Nu există diferenţe relevante clinic ale concentraţiei plasmatice a insulinei sau ale valorilor glicemiei după injectarea Lantus(R) în regiunea abdominală, deltoidiană sau a coapsei. În cadrul aceleiaşi regiuni, locurile injectării trebuie alternate de la o injecţie la alta.

5. Lantus(R) se administrează pe cale subcutanată.

6. Lantus nu trebuie administrat intravenos. Durata prelungită de acţiune a Lantus(R) este dependentă de injectarea sa în ţesutul subcutanat. Administrarea intravenoasă a dozei uzuale subcutanate poate determina hipoglicemie severă.

7. **Dozele şi momentul administrării Lantus(R) trebuie adaptate individual.** La pacienţii cu diabet zaharat tip 2, Lantus poate fi administrat şi în asociere cu antidiabetice orale.

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

Din punct de vedere al regimurilor de titrare a dozei, studiile clinice efectuate în diabetul zaharat tip 2 au evidenţiat două modalităţi practice şi eficiente de ajustare a dozei şi anume:

- **Algoritmul Treat-To-Target:** Doza de start pentru Lantus(R) (insulina glargina) este de 10 UI/zi şi se ajustează săptămânal în funcţie de media valorilor glicemiei din ultimele 3 zile, obiectivul fiind obţinerea unei glicemii bazale mai mici sau egale cu 100 mg/dL. Ajustarea dozelor se va face conform recomandărilor din tabelul ataşat:

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

**| Media glicemiilor bazale determinate| Ajustarea dozei|**

**| prin automonitorizare | de Lantus(R) |**

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

**| > 180 mg/dL | +8 UI |**

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

**| 140 - 180 mg/dL | +6 UI |**

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

**| 120 - 140 mg/dL | +4 UI |**

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

**| 100 - 120 mg/dL | +2 UI |**

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

- **Algoritmul LANMET:** Doza de start pentru Lantus(R) (insulina glargina) este de 10 UI/zi şi se ajustează la fiecare 3 zile, crescând doza cu 2 UI de insulină glargina (+ 2 UI) dacă media glicemiilor din ultimele 3 zile este mai mare de 100 mg/dL.

8. Când se schimbă un regim terapeutic care conţine o insulină cu acţiune intermediară sau de lungă durată cu un regim terapeutic care conţine Lantus(R), pot fi necesare modificarea dozei de insulină bazală şi ajustarea tratamentului antidiabetic concomitent (doza şi momentul administrării suplimentare de insuline regular sau analogi de insulina cu acţiune rapidă sau doza de antidiabetice orale). Pentru a reduce riscul de hipoglicemie nocturnă sau matinală precoce, pacienţii care au schimbat un regim terapeutic de insulină bazală cu insulină NPH de două ori pe zi, cu un regim terapeutic cu Lantus o dată pe zi, trebuie să reducă doza zilnică de insulină bazală cu 20 - 30% în primele săptămâni de tratament. În timpul primelor săptămâni, această reducere trebuie compensată, cel puţin parţial, prin creşterea dozei de insulină injectată la ora mesei, după această perioadă regimul terapeutic trebuie adaptat în mod individualizat. Ca şi în cazul altor analogi de insulină, pacienţii care necesită doze mari de insulină datorită prezenţei anticorpilor anti-insulină umană pot să manifeste un răspuns la insulină mai bun cu Lantus(R).

**III. Monitorizarea tratamentului**

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulina glargin, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulina, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

**IV. Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la insulina glargin sau la oricare dintre excipienţi.

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

Datorită experienţei limitate, eficacitatea şi siguranţa Lantus nu au putut fi stabilite la copii cu vârsta sub 6 ani, la pacienţii cu insuficienţă hepatică sau la pacienţii cu insuficienţă renală moderată/severă.

Sarcina şi alăptarea. Pentru insulina glargin nu sunt disponibile date clinice din studii controlate privind utilizarea sa la în cursul sarcinii şi alăptării.

**VI. Reacţii adverse**

Hipoglicemia, în general cea mai frecventă reacţie adversă la tratamentul cu insulină, poate să apară dacă doza de insulină este prea mare în raport cu necesarul de insulină. Momentul apariţiei hipoglicemiei depinde de profilul de acţiune al insulinelor utilizate şi, de aceea, se modifică atunci când se schimbă regimul terapeutic. Datorită furnizării mai prelungite de insulină bazală de către Lantus, este mai puţin de aşteptat o hipoglicemie nocturnă şi mai mult de aşteptat o hipoglicemie matinală precoce. Se recomandă prudenţă deosebită şi sporirea supravegherii glicemiei la pacienţii la care episoadele hipoglicemice pot avea o relevanţă clinică particulară, cum sunt cei cu stenoză semnificativă a arterelor coronare sau a vaselor cerebrale (risc de complicaţii cardiace sau cerebrale ale hipoglicemiei), precum şi la cei cu retinopatie proliferativă, mai ales dacă nu au fost trataţi prin fotocoagulare (risc de amauroză tranzitorie consecutivă hipoglicemiei).

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

**VII. Retratament:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

**VIII. Prescriptori:** medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă în diabet sau medici desemnaţi.

**Protocol terapeutic pentru INSULINĂ DETEMIR (LEVEMIR)**

Levemir este un analog de insulină cu acţiune prelungită utilizat ca insulină bazală. O unitate de insulină detemir (obţinută prin tehnologie ADN recombinant pe Saccharomyces cerevisiae) conţine 0,142 mg insulină detemir anhidră. O unitate (U) de insulină detemir corespunde la o unitate internaţională (UI) de insulină umană. Studiile la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 trataţi cu insulină bazală în asociere cu antidiabetice orale au demonstrat că controlul glicemic (HbA\_1c) cu Levemir este comparabil cu cel realizat de alte insuline bazale fiind asociat cu o creştere în greutate mai mică.

**I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina detemir**

Adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 6 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

**II. Doze şi mod de administrare:**

1. Tratamentul cu Levemir în asociere cu antidiabetice orale se recomandă a fi iniţiat cu o doză de 10 U sau 0,1 - 0,2 U/kg, administrată o dată pe zi. Doza de Levemir trebuie ajustată în concordanţă cu necesităţile pacientului. Pe baza rezultatelor obţinute din studii, se recomandă următoarea schemă de tratament:

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

**| Valorile medii autodeterminate ale | Ajustarea dozei|**

**| glicemiei a jeun | de Levemir |**

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

**| > 10,0 mmol/l (180 mg/dl) | +8 |**

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

**| 9,1 - 10,0 mmol/l (163 - 180 mg/dl) | +6 |**

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

**| 8,1 - 9,0 mmol/l (145 - 162 mg/dl) | +4 |**

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

**| 7,1 - 8,0 mmol/l (127 - 144 mg/dl) | +2 |**

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

**| 6,1 - 7,0 mmol/l (109 - 126 mg/dl) | +2 |**

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

**| Pentru o singură determinare a glicemiei | |**

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

**| 3,1 - 4,0 mmol/l (56 - 72 mg/dl) | -2 |**

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

**| < 3,1 mmol/l (< 56 mg/dl) | -4 |**

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

2. Când se utilizează ca parte a unei terapii insulinice de tip bolus bazal, Levemir trebuie administrat o dată sau de două ori pe zi, în concordanţă cu necesităţile pacientului. Dozele Levemir trebuie ajustate individual. La pacienţii care necesită două doze zilnice pentru optimizarea controlului glicemiei, doza de seară poate fi administrată seara sau înainte de culcare.

3. Înlocuirea altor insuline cu acţiune prelungită sau intermediară cu Levemir, poate necesita ajustarea dozei şi a momentului administrării. Ca în cazul tuturor insulinelor, monitorizarea atentă a glicemiei este recomandată în timpul înlocuirii şi în timpul primelor săptămâni după aceasta.

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

5. Ca în cazul tuturor insulinelor, la vârstnici şi la pacienţii cu afectare renală sau hepatică, monitorizarea glicemiei trebuie intensificată şi dozele de insulină detemir ajustate în funcţie de necesităţile individuale.

6. Levemir se administrează subcutanat prin injectare la nivelul coapsei, peretelui abdominal sau regiunii deltoidiene. Ca în cazul insulinelor umane, viteza şi nivelul absorbţiei insulinei detemir pot fi mai mari atunci când se administrează s.c. la nivelul abdomenului sau regiunii deltoidiene, decât atunci când este administrată la nivelul coapsei. Prin urmare, locurile de injectare trebuie schimbate în cadrul aceleiaşi regiuni anatomice.

**III. Monitorizarea tratamentului**

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulina detemir, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

**IV. Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la insulina detemir sau la oricare dintre excipienţi

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

1. Levemir nu trebuie administrat intravenos, deoarece aceasta poate determina hipoglicemii severe. Trebuie evitată administrarea intramusculară.

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

3. Sarcina şi alăptarea. Nu există experienţă clinică în ceea ce priveşte administrarea de insulină detemir în timpul sarcinii şi alăptării.

**VI. Reacţii adverse**

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Levemir sunt în principal dependente de doză şi datorate efectului farmacologic al insulinei. Hipoglicemia este o reacţie adversă frecventă. Poate să apară dacă doza de insulina este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Reacţiile la locul de injectare sunt întâlnite mai frecvent în timpul tratamentului cu Levemir, decât în timpul tratamentului cu insulină umană. Aceste reacţii includ eritem, inflamare, contuzie, tumefacţie şi prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacţii la locul de injectare sunt minore şi tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

**VII. Retratament:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

**VIII. Prescriptori:** medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.

**Protocol Terapeutic Humalog NPL**

Humalog NPL este un analog de insulină cu profil al activităţii care este foarte asemănător cu acela al unei insuline bazale (NPH) pe o perioadă de aproximativ 15 ore. Humalog NPL este constituit din suspensie de protamină a insulinei lispro. Un ml conţine 100U (echivalent cu 3,5 mg) insulina lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli)

**I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina lispro**

Humalog NPL este indicat în tratamentul pacienţilor cu diabet zaharat care necesită insulină pentru menţinerea homeostaziei glucozei.

Datele de la un număr mare de sarcini expuse nu evidenţiază nici o reacţie adversă a insulinei lispro asupra sarcinii sau asupra sănătăţii fătului/nou-născutului.

**II. Doze şi mod de administrare:**

1. Doza de Humalog NPL este individualizată şi stabilită de către medic în concordanţă cu necesităţile pacientului.

2. Humalog NPL se poate administra în asociere cu Humalog. Humalog NPL trebuie administrat numai prin injectare subcutanată. Humalog NPL nu trebuie administrat intravenos.

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

4. Humalog NPL are un profil al activităţii care este foarte asemănător cu acela al unei insuline bazale (NPH) pe o perioadă de aproximativ 15 ore. Ca şi în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acţiunii Humalog NPL este în funcţie de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura şi activitatea fizică.

**IX. Monitorizarea tratamentului**

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

Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienţilor. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei şi ajustarea dozelor de insulină lispro.

**IV. Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

Hipoglicemia

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

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

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

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

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

**VI. Reacţii adverse**

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Humalog sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

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

**VII. Retratament:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

**VIII. Prescriptori:** medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.

**PROTOCOALE TERAPEUTICE TIAZOLINDIONE**

**Protocoale terapeutice pentru Rosiglitazonum şi Pioglitazonum**

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

**1. În monoterapie:**

- la pacienţii cu DZ tip 2 şi insulinorezistenţă importantă, care nu tolerează metforminul sau la care este contraindicat, şi la care valoarea HbA1c este >/= 7%, deşi măsurile de respectare a stilului de viaţă au fost aplicate şi respectate de cel puţin 3 luni.

Insulinorezistenţă importantă este sugerată de:

- IMC (indice de masă corporală) >/= 30 kg/m2

- CA (circumferinţa abdominală) > 94 cm la bărbaţi şi > 80 cm la femei

- alte elemente ale sindromului metabolic.

**2. În terapie orală dublă**, în asociere cu:

- metformin, 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 metformin sau pentru care metforminul este contraindicat, glicemia fiind insuficient controlată, deşi măsurile de respectare a stilului de viaţă şi administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doză maximă tolerată, au fost aplicate de cel puţin 3 luni. (valoarea HbA1c >/= 7%).

**3. În terapie orală triplă**

- la pacienţii cu DZ tip 2 şi insulinorezistenţă importantă 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%.

4. Pioglitazona este, de asemenea, indicată în combinaţie cu insulina, la pacienţii cu DZ tip 2 şi insulinorezistenţă importantă, care nu tolerează metforminul sau la care este contraindicat şi la care HbA1c este >/= 7%, în ciuda măsurilor de modificare a stilului de viaţă şi a administrării unei insulinoterapii în doze adecvate, pe o perioadă de minim 3 luni. Insulina poate fi adăugată terapiei cu rosiglitazona doar în cazuri excepţionale şi sub monitorizare atentă.

5. În orice alt caz în care, în opinia medicului curant, starea clinică a pacientului impune administrarea de tiazolidindione.

**II. Doze**

Rosiglitazona: 4 mg/zi şi, în caz de neatingere a ţintei (HbA1c < 7%), după 3 luni doza se poate creşte la 8 mg/zi.

Pioglitazona: 15 - 30 mg/zi şi, în caz de neatingere a ţintei după 3 luni (HbA1c < 7%), doza se poate creşte la 45 mg/zi.

**III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice**

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

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

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse). La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.

4. După atingerea şi menţinerea ţintelor terapeutice se va testa posibilitatea menţinerii acestora în condiţiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.

**IV. Contraindicaţii**

1. hipersensibilitate cunoscută la rosiglitazonă, pioglitazonă sau la oricare dintre excipienţii comprimatului

2. insuficienţă cardiacă NYHA I - IV

3. insuficienţă hepatică

4. afecţiuni hepatice active cu transaminaze > 2,5 x valorile normale

5. sarcină şi alăptare

6. cetoacidoză diabetică, acidoză lactică, comă diabetică hiprosmolară

**V. Precauţii**

Boala cardiacă ischemică.

Rosiglitazona impune prudenţă la pacienţii cu boală cardiacă ischemică. Sunt disponibile date limitate din studiile clinice la pacienţii cu boală cardiacă ischemică şi/sau boală arterială periferică. De aceea, ca măsură de precauţie, nu este recomandată utilizarea rosiglitazonei la aceşti pacienţi, în special la cei cu simptome de ischemie cardiacă putând creşte riscul de accidente coronariene acute.

**Retenţia hidrică şi insuficienţă cardiacă** TZD (tiazolindionele) pot determina retenţie hidrică care poate exacerba sau declanşa semnele sau simptomele de insuficienţă cardiacă congestivă. Tratamentul cu TZD trebuie întrerupt dacă survine orice deteriorare a funcţiei cardiace. La pacienţii cu risc de insuficienţă cardiacă (infarct în antecedente, CIC) se va începe tratamentul cu doze minime şi se va urmări retenţia de lichide.

**Monitorizarea funcţiei hepatice** La toţi pacienţii trebuie măsurate valorile serice ale enzimelor hepatice înaintea începerii tratamentului cu TZD şi ulterior periodic, în funcţie de considerentele clinice. Tratamentul cu TZD nu trebuie iniţiat la pacienţii cu o valoare serică iniţială crescută a enzimelor hepatice (ALT > 2,5 ori peste limita superioară a valorilor normale) sau cu oricare altă manifestare de boală hepatică. Dacă în timpul tratamentului cu TZD ALT este crescut > 3 ori peste limita superioară a valorilor normale, valoarea enzimelor trebuie recontrolată cât mai curând posibil. În cazul în care valoarea ALT rămâne > 3 ori peste limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt.

**Tulburări oculare** Există posibilitatea apariţiei edemului macular la TZD; dacă pacienţii raportează tulburări de vedere se impune consult de specialitate.

**Creşterea greutăţii corporale:** greutatea pacientului trebuie determinată periodic.

Anemia

Tratamentul cu TZD este asociat cu scăderea hemoglobinei în funcţie de doză. La pacienţii cu valori mici ale hemoglobinei înaintea începerii tratamentului cu TZD, există risc crescut de anemie în timpul administrării medicamentului.

**Hipoglicemia** La pacienţii cărora li se administrează TZD în terapie dublă sau triplă cu un derivat de sulfoniluree sau cu insulină există riscul de hipoglicemie în funcţie de doză şi este necesară reducerea dozei de sulfoniluree sau de insulină.

**Tulburări osoase:** incidenţă crescută a fracturilor (la nivelul piciorului, mâinii şi braţului) la pacienţii de sex feminin trataţi cu tiazolindione.

**Altele** La pacientele cu anovulaţie, datorită scăderii rezistenţei la insulină de TZD este posibilă reluarea ovulaţiei, cu riscul sarcinii. Rosiglitazona trebuie utilizată cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min). Pioglitazona nu impune scăderea dozelor dacă clearance-ul la creatinină este > 4 ml/min). Nu se vor folosi TZD la pacienţii dializaţi. Comprimatele AVANDIA ŞI ACTOS conţin lactoză şi de aceea nu trebuie administrate la pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză.

**VII. Retratament:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

**#M9**

***VIII. 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 recomandate în scrisoarea medicală şi aprobarea casei de asigurări de sănătate.*

**#B**

**Protocol terapeutic pentru AVANDAMET**

Substanţa activă: fiecare comprimat conţine rosiglitazonă 1, 2 sau 4 mg (sub formă de maleat de rosiglitazonă) şi clorhidrat de metformină 500 mg (corespunzător la metformină 390 mg) sau 1000 mg.

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

AVANDAMET este indicat în tratamentul pacienţilor cu diabet zaharat de tip 2, în special al pacienţilor supraponderali:

- la care nu poate fi controlată adecvat glicemia prin administrarea de metformină în monoterapie în doză maximă tolerată pe cale orală;

- în terapie orală triplă cu derivaţi de sulfoniluree, la pacienţii cu control glicemic insuficient în ciuda terapiei orale duble cu doza maximă tolerată de metformină şi un derivat de sulfoniluree.

**II. Doze şi mod de administrare**

Doza uzuală iniţială de AVANDAMET este de 4 mg pe zi rosiglitazonă plus 2000 mg pe zi clorhidrat de metformină. După 8 săptămâni de tratament, doza de rosiglitazonă poate fi crescută la 8 mg pe zi, dacă este necesar un control mai bun al glicemiei. Doza maximă zilnică recomandată de AVANDAMET este de 8 mg rosiglitazonă plus 2000 mg clorhidrat de metformină.

În cazul în care este considerat adecvat clinic, tratamentul cu AVANDAMET poate fi început imediat după tratamentul cu metformină în monoterapie.

Terapia orală triplă (rosiglitazonă, metformină, sulfoniluree)

- Pacienţii trataţi cu metformină şi sulfoniluree: când este cazul, tratamentul cu AVANDAMET poate fi iniţiat la o doză de 4 mg pe zi de rosiglitazonă, cu doza de metformină care să substituie doza deja administrată. Creşterea dozei de rosiglitazonă la 8 mg pe zi trebuie efectuată cu prudenţă, după o evaluare clinică adecvată în scopul determinării riscului pacientului de a dezvolta reacţii adverse corelate cu retenţia hidrică.

- Pacienţii care utilizează tripla terapie: când este cazul, AVANDAMET poate substitui rosiglitazona şi metformina deja administrate.

Administrarea AVANDAMET în timpul mesei sau imediat după masă poate reduce simptomele gastro-intestinale asociate cu administrarea metforminei.

**III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice**

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

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

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse). La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.

4. După atingerea şi menţinerea ţintelor terapeutice se va testa posibilitatea menţinerii acestora în condiţiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.

**IV. Contraindicaţii**

AVANDAMET este contraindicat la pacienţii cu:

- **hipersensibilitate la rosiglitazonă, clorhidrat de metformină sau la oricare dintre excipienţi**

- insuficienţă cardiacă sau antecedente de insuficienţă cardiacă (stadii NYHA I - IV)

- un sindrom coronarian acut (angină instabilă, IMA NonST şi IMA ST)

- afecţiuni acute sau cronice care pot determina hipoxie tisulară cum sunt:

- insuficienţă cardiacă sau respiratorie

- infarct miocardic recent

- şoc

- insuficienţă hepatică

- intoxicaţie acută cu alcool, alcoolism

- cetoacidoză diabetică sau pre-comă diabetică

- insuficienţă renală sau disfuncţie renală, de exemplu valori ale creatininemiei > 135 µmol/l la bărbaţi şi > 110 µmol/l la femei şi/sau clearance al creatininei < 70 ml/min

- afecţiuni acute care au potenţialul de a altera funcţia renală, cum sunt:

- deshidratare

- infecţie severă

- şoc

- administrare intravasculară a substanţelor de contrast iodate

- alăptare.

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

**1. Acidoza lactică** Acidoza lactică este o complicaţie metabolică foarte rară, dar severă, care poate să apară datorită acumulării metforminei.

**2. Funcţia renală** Deoarece metformina este excretată prin rinichi, valorile creatininemiei trebuie măsurate periodic:

- cel puţin o dată pe an la pacienţii cu funcţie renală normală

- cel puţin de două sau patru ori pe an la pacienţii cu valori ale creatininemiei.

**3. Intervenţii chirurgicale** Deoarece AVANDAMET conţine clorhidrat de metformină, tratamentul trebuie întrerupt cu 48 ore înaintea unei intervenţii chirurgicale programate cu anestezie generală şi, de obicei, nu trebuie reluat mai devreme de 48 ore după aceasta.

**4. Administrarea substanţelor de contrast iodate** Administrarea intravasculară a substanţelor de contrast iodate în cadrul examinărilor radiologice poate determina insuficienţă renală. Astfel, datorită substanţei active, metformina, tratamentul cu AVANDAMET trebuie întrerupt înainte de sau la momentul testului şi nu va fi reluat mai devreme de 48 ore, numai după ce funcţia renală a fost reevaluată şi în cazul în care aceasta rămâne normală.

**5. Retenţia hidrică şi insuficienţă cardiacă** Tiazolidindionele pot determina retenţie hidrică care poate exacerba sau declanşa semne sau simptome de insuficienţă cardiacă congestivă. Rosiglitazona poate determina retenţie hidrică dependentă de doză. Toţi pacienţii, îndeosebi cei cărora li se administrează concomitent terapie cu insulină, dar şi cu sulfoniluree, cei cu risc de insuficienţă cardiacă şi cei cu rezervă cardiacă mică, trebuie monitorizaţi cu privire la semnele şi simptomele de reacţii adverse corelate cu retenţia hidrică, inclusiv creşterea greutăţii corporale şi insuficienţă cardiacă. Tratamentul cu AVANDAMET trebuie întrerupt dacă survine orice deteriorare a funcţiei cardiace. Utilizarea AVANDAMET în asociere cu o sulfoniluree sau insulină poate determina creşterea riscului de retenţie hidrică şi insuficienţă cardiacă. În luarea deciziei de a începe administrarea AVANDAMET în asociere cu o sulfoniluree trebuie să se ia în considerare terapii alternative. Se recomandă creşterea monitorizării pacientului dacă AVANDAMET este administrat în asociere în special cu insulină, dar şi cu o sulfoniluree.

**6. Cardiopatia ischemică** Datele disponibile indică faptul că tratamentul cu rosiglitazonă poate fi asociat cu un risc crescut de apariţie a evenimentelor cardiace ischemice. Sunt disponibile date limitate din studiile clinice la pacienţii cu boală cardiacă ischemică şi/sau boală arterială periferică. De aceea, ca măsură de precauţie, nu este recomandată utilizarea rosiglitazonei la aceşti pacienţi, în special la cei cu simptome de ischemie cardiacă.

**7. Monitorizarea funcţiei hepatice** La toţi pacienţii, trebuie măsurate enzimele hepatice, înainte de începerea tratamentului cu AVANDAMET şi ulterior, periodic, în funcţie de considerentele clinice. Tratamentul cu AVANDAMET nu trebuie iniţiat la pacienţii cu o valoare iniţială crescută a enzimelor hepatice (ALT > 2,5 ori limita superioară a valorilor normale) sau cu oricare altă manifestare de boală hepatică. Dacă în timpul tratamentului cu AVANDAMET, ALT este crescut până la > 3 ori limita superioară a valorilor normale, valoarea enzimelor trebuie controlată din nou cât mai curând posibil. În cazul în care valoarea ALT rămâne > 3 ori limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt. Dacă la oricare dintre pacienţi apar simptome sugestive de disfuncţie hepatică, cum sunt greaţa ce nu poate fi explicată prin alte cauze, vărsături, dureri abdominale, fatigabilitate, anorexie şi/sau urină închisă la culoare, trebuie controlate enzimele hepatice. Decizia privind continuarea tratamentului cu AVANDAMET trebuie luată în funcţie de examenul clinic, în aşteptarea rezultatelor analizelor de laborator. Dacă apare icter, tratamentul trebuie întrerupt.

**8. Tulburări oculare** Există posibilitatea apariţiei edemului macular la TZD; dacă pacienţii raportează tulburări de vedere se impune consult de specialitate.

**9. Creşterea greutăţii corporale** În cadrul studiilor clinice cu rosiglitazonă s-a observat creştere în greutate corelată cu doza, care a fost mai mare atunci când s-a utilizat în asociere cu insulina. De aceea greutatea corporală trebuie monitorizată atent, dat fiind că aceasta poate fi atribuită retenţiei hidrice, care se poate asocia cu insuficienţă cardiacă.

**10. Anemia** Tratamentul cu rosiglitazonă este asociat cu scăderea valorii hemoglobinei corelată cu doza. La pacienţii cu valori mici ale hemoglobinei înaintea începerii tratamentului, există risc crescut de anemie în timpul administrării AVANDAMET.

**11. Hipoglicemia** Pacienţii cărora li se administrează AVANDAMET în asociere cu o sulfoniluree sau insulină pot prezenta risc de hipoglicemie corelată cu doza. Poate fi necesară creşterea monitorizării pacientului şi reducerea dozei medicamentului asociat.

**12. Tulburări osoase** Riscul de fractură (la nivelul piciorului, mâinii şi braţului) trebuie luat în considerare în îngrijirea pacienţilor trataţi cu rosiglitazonă, în special al celor de sex feminin.

**13. Alte precauţii** Ca urmare a ameliorării reactivităţii la insulină, la pacientele cu anovulaţie datorită rezistenţei la insulină, este posibilă reluarea ovulaţiei. Pacientele trebuie avertizate asupra riscului de apariţie a sarcinii. Deoarece comprimatele AVANDAMET conţin lactoză nu trebuie utilizate de pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză.

**VI. Reacţii adverse**

În continuare, sunt prezentate reacţiile adverse pentru fiecare componentă a AVANDAMET.

Reacţii adverse asociate cu metformină: tulburări gastro-intestinale, tulburări metabolice şi de nutriţie (acidoză lactică, deficit de vitamina B12), tulburări ale sistemului nervos (gust metalic), tulburări hepatobiliare (tulburări ale funcţiei hepatice, hepatită) afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat (urticarie eritem prurit)

Reacţii adverse asociate cu rosiglitazonă: tulburări hematologice şi limfatice (anemie, leucopenie, trombocitopenie, granulocitopenie) tulburări metabolice şi de nutriţie (hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, hiperlipemie, creştere în greutate, creşterea apetitului), hipoglicemie, tulburări ale sistemului nervos (ameţeală cefalee, hipoestezie, insomnie), tulburări cardiace (insuficienţă cardiacă, cardiopatie ischemică), tulburări musculo-scheletice (fracturi frecvente).

**VII. Retratament:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

**VIII. Prescriptori:** medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă în diabet.

**Protocol terapeutic pentru AVAGLIM**

Substanţa activă: fiecare comprimat conţine maleat de rosiglitazonă, echivalent cu rosiglitazonă 4 mg şi glimepiridă 4 mg.

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

AVAGLIM este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu diabet zaharat de tip 2, care nu pot obţine un control glicemic suficient cu ajutorul dozelor optime de sulfoniluree administrată în monoterapie, şi pentru care metformina nu este adecvată, datorită contraindicaţiilor sau intoleranţei.

**II. Doze şi mod de administrare**

1. Tratamentul cu AVAGLIM trebuie individualizat pentru fiecare pacient. Înainte de iniţierea tratamentului cu AVAGLIM trebuie efectuată o evaluare clinică adecvată pentru a stabili riscul pacientului de apariţie a hipoglicemiei. AVAGLIM trebuie administrat o dată pe zi, cu puţin înaintea sau în timpul mesei (de obicei, prima masă principală a zilei). Dacă administrarea unei doze este omisă, următoarea doză nu trebuie mărită.

2. Dacă este necesar, doza de rosiglitazonă poate fi mărită după 8 săptămâni. Doza zilnică maximă recomandată este de 8 mg rosiglitazonă şi 4 mg glimepiridă (administrată sub forma unui comprimat de AVAGLIM 8 mg/4 mg, o dată pe zi).

3. Creşterea dozei de rosiglitazonă la 8 mg pe zi trebuie efectuată cu prudenţă, după o evaluare clinică adecvată în scopul determinării riscului pacientului de a dezvolta reacţii adverse corelate cu retenţia hidrice.

4. În cazul în care apar simptome de hipoglicemie, pacientul trebuie să revină la terapia asociată şi să ajusteze doza de glimepiridă în funcţie de necesităţi.

**III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice**

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

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

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse). La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.

4. După atingerea şi menţinerea ţintelor terapeutice se va testa posibilitatea menţinerii acestora în condiţiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.

**IV. Contraindicaţii**

Utilizarea AVAGLIM este contraindicată în cazul pacienţilor care prezintă:

- hipersensibilitate la rosiglitazonă, glimepiridă, alte sulfoniluree sau sulfonamide, sau la oricare dintre excipienţi

- insuficienţă cardiacă sau antecedente de insuficienţă cardiacă (clasele NYHA I - IV)

- un sindrom coronarian acut (angină instabilă, IMA NonST şi IMA ST)

- insuficienţă hepatică

- insuficienţă renală severă, şi anume clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min (inclusiv dializă renală)

- diabet zaharat insulino-dependent

- cetoacidoză diabetică sau comă diabetică.

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

1. Deoarece nu este indicată utilizarea AVAGLIM în asociere cu metformină, nu trebuie folosit în cadrul triplei terapii orale a diabetului zaharat.

**2. Hipoglicemia** Pacienţii trataţi cu AVAGLIM pot avea un risc crescut de apariţie a hipoglicemiei dependente de doză.

**3. Retenţia hidrică şi insuficienţă cardiacă** Tiazolidindionele pot determina retenţie hidrică care poate agrava sau precipita semnele sau simptomele de insuficienţă cardiacă congestivă. Rosiglitazona poate determina retenţie hidrică dependentă de doză. Toţi pacienţii, în special cei cărora li se administrează concomitent terapie cu insulină, cei cu risc de insuficienţă cardiacă şi cei cu rezervă cardiacă redusă, trebuie monitorizaţi în privinţa semnelor şi simptomelor de reacţii adverse corelate cu retenţia hidrică, inclusiv creşterea în greutate şi insuficienţă cardiacă. Dacă apare o deteriorare a statusului cardiac, administrarea rosiglitazonei trebuie întreruptă.

**4. Asocierea cu insulină** În studiile clinice a fost observată o incidenţă crescută a insuficienţei cardiace atunci când rosiglitazona este utilizată în asociere cu insulina. Insulina trebuie adăugată terapiei cu rosiglitazonă doar în cazuri excepţionale şi sub monitorizare atentă.

**5. Cardiopatia ischemică** Datele disponibile indică faptul că tratamentul cu rosiglitazonă poate fi asociat cu un risc crescut de apariţie a evenimentelor cardiace ischemice. Sunt disponibile date limitate din studiile clinice la pacienţii cu boală cardiacă ischemică şi/sau boală arterială periferică. De aceea, ca măsură de precauţie, nu este recomandată utilizarea rosiglitazonei la aceşti pacienţi, în special la cei cu simptome de ischemie cardiacă.

**6. Monitorizarea funcţiei hepatice** În cazul tuturor pacienţilor, valoarea enzimelor hepatice trebuie verificată înainte de începerea tratamentului cu AVAGLIM şi apoi periodic, conform raţionamentului medical. Tratamentul cu AVAGLIM nu trebuie instituit la pacienţii care prezintă valori iniţiale crescute ale enzimelor hepatice (ALAT > 2,5 ori limita superioară a valorilor normale) sau orice alt semn de afecţiune hepatică. Dacă în cursul tratamentului cu rosiglitazonă, valorile ALAT sunt > 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale, valorile enzimelor hepatice trebuie reevaluate cât mai curând posibil. Dacă valorile ALAT se menţin la valori > 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt. Dacă se observă apariţia icterului, tratamentul medicamentos trebuie întrerupt.

**7. Tulburări oculare** După punerea pe piaţă, au fost raportate apariţii sau agravări ale edemului macular diabetic, cu scăderea acuităţii vizuale, după folosirea tiazolidindionelor, inclusiv a rosiglitazonei.

**8. Pacienţii cu insuficienţă renală** Pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată (clearance al creatininei cuprins între 30 şi 80 ml/min) pot avea un risc crescut de apariţie a hipoglicemiei. Se recomandă monitorizarea atentă.

**9. Femeile cu cicluri anovulatorii, în perioada de premenopauză** Ca urmare a creşterii sensibilităţii la insulină, reluarea ciclurilor ovulatorii se poate produce la pacientele ale căror cicluri anovulatorii sunt determinate de rezistenţa la insulină.

**10. Creşterea în greutate** În cursul studiilor clinice efectuate cu rosiglitazonă s-a evidenţiat creşterea în greutate dependentă de doză, care a fost mai mare atunci când s-a utilizat în asociere cu insulina. De aceea, greutatea corporală trebuie monitorizată periodic, dat fiind că aceasta poate fi atribuită retenţiei hidrice, care se poate asocia cu insuficienţă cardiacă.

**11. Monitorizarea hematologică** Tratamentul cu rosiglitazonă se asociază cu scăderea dependentă de doză a valorilor hemoglobinei. În cazul pacienţilor care prezintă valori mici ale hemoglobinei înainte de începerea terapiei, în timpul tratamentului cu Avaglim există un risc crescut de apariţie a anemiei. În cursul tratamentului cu AVAGLIM este necesară monitorizarea hematologică periodică (în special a numărului leucocitelor şi trombocitelor).

**12. Tulburări osoase** Riscul de fractură (la nivelul piciorului, mâinii şi braţului) trebuie luat în considerare în îngrijirea pacienţilor trataţi cu rosiglitazonă, în special al celor de sex feminin.

**13. Intoleranţa la lactosă** Deoarece comprimatele AVAGLIM conţin lactoză, pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbţie de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

**14. Sarcina şi alăptarea** Pentru AVAGLIM nu sunt disponibile date clinice sau preclinice privind utilizarea sa la femeile gravide sau în perioada alăptării. De aceea, AVAGLIM nu trebuie utilizat în timpul sarcinii şi alăptării.

**VI. Reacţii adverse**

Reacţiile adverse sunt prezentate mai jos pentru fiecare substanţă activă, componentă a Avaglim.

Reacţii adverse asociate cu rosiglitazona: tulburări hematologice şi limfatice (anemie, leucopenie, trombocitopenie, granulocitopenie) tulburări metabolice şi de nutriţie (hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, hiperlipemie, creştere în greutate, creşterea apetitului), hipoglicemie, tulburări ale sistemului nervos (ameţeală cefalee, hipoestezie, insomnie), tulburări cardiace (insuficienţă cardiacă, cardiopatie ischemică), tulburări musculo-scheletice (fracturi frecvente).

Reacţii adverse asociate cu glimepirida: tulburări hematologice şi limfatice (anemie, leucopenie, trombocitopenie, granulocitopenie) tulburări gastro-intestinale, tulburări metabolice şi de nutriţie (hipoglicemie), tulburări hepatobiliare (tulburări ale funcţiei hepatice, hepatită) afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat (hipersensibilitate cutanată la lumină)

**VII. Retratament:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

**VIII. Prescriptori:** medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă în diabet.

**Protocol terapeutic pentru COMPETACT**

Substanţa activă: fiecare comprimat conţine pioglitazonă 15 mg (sub formă de clorhidrat) şi clorhidrat de metformină 850 mg.

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

Competact este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu diabet zaharat de tip 2, mai ales al celor supraponderali, care nu pot obţine un control suficient al glicemiei numai cu doza maxim tolerată de metformină administrată pe cale orală.

**II. Doze şi mod de administrare**

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

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

**III. Contraindicaţii**

Competact este contraindicat la pacienţii cu:

- Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi

- Insuficienţă cardiacă sau antecedente de insuficienţă cardiacă (stadiile NYHA de la I la IV)

- Boală cronică sau acută, care ar putea determina hipoxie tisulară, cum ar fi insuficienţă cardiacă sau respiratorie, infarct miocardic recent, şoc

- Insuficienţă hepatică

- Intoxicaţie acută cu alcool, alcoolism

- Cetoacidoză diabetică sau precomă diabetică

- Insuficienţă sau disfuncţie renală (clearance-ul creatininei < 60 ml/min).

- Afecţiuni acute cu potenţial de deteriorare a funcţiei renale, cum ar fi:

- Deshidratare

- Infecţie severă

- Şoc

- Administrare intravasculară de substanţe de contrast cu iod

- Alăptare

**IV. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice**

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

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

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse). La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.

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

**1. Acidoza lactică:** acidoza lactică este o complicaţie metabolică foarte rară, dar gravă, care poate apărea în urma acumulării de metformină.

**2. Funcţia renală:** deoarece metformina este excretată prin rinichi, concentraţiile serice de creatinină trebuie determinate periodic:

- 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 concentraţii serice de creatinină la limita superioară a valorilor normale şi la persoanele vârstnice

**3. Intervenţia chirurgicală** Deoarece Competact conţine clorhidrat de metformină, tratamentul trebuie întrerupt cu 48 de ore înainte de o intervenţie chirurgicală la alegerea pacientului, cu anestezie generală, şi de regulă nu trebuie reluat mai devreme de 48 de ore după aceea.

**4. Administrarea unei substanţe de contrast care conţine iod** Administrarea intravasculară a unor substanţe de contrast care conţin iod, în cadrul investigaţiilor radiologice, poate determina insuficienţă renală. De aceea, datorită substanţei active metformina, administrarea de Competact trebuie întreruptă înainte de efectuarea analizei respective, sau la momentul efectuării analizei, şi nu trebuie reluată mai devreme de 48 de ore după aceea şi numai după ce funcţia renală a fost reevaluată şi s-a constatat că este normală.

**5. Retenţia de lichide şi insuficienţă cardiacă:** pioglitazona poate determina retenţie de lichide, care poate exacerba sau precipita insuficienţă cardiacă. Când sunt trataţi pacienţi care au cel puţin un factor de risc pentru dezvoltarea insuficienţei cardiace congestive (de exemplu infarct miocardic în antecedente sau boală arterială coronariană simptomatică), medicii trebuie să iniţieze tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă şi să crească doza gradat. Deoarece insulina şi pioglitazona sunt asociate cu retenţia de lichide, administrarea concomitentă de insulină şi Competact poate creşte riscul de edem. Administrarea de Competact trebuie întreruptă dacă apar orice semne de deteriorare a statusului cardiac.

**6. Monitorizarea funcţiei hepatice:** se recomandă ca pacienţii trataţi cu Competact să fie periodic monitorizaţi din punct de vedere a valorilor enzimelor hepatice. La toţi pacienţii, valorile enzimelor hepatice trebuie verificate înainte de începerea tratamentului cu Competact. Tratamentul cu Competact nu trebuie început la pacienţii cu valori iniţiale crescute ale enzimelor hepatice (ALAT > 2,5 x limita superioară a valorilor normale) sau care prezintă oricare alte semne de boală hepatică. După începerea tratamentului cu Competact, se recomandă ca valorile enzimelor hepatice să fie monitorizate periodic, în funcţie de recomandarea medicului. În cazul în care în timpul tratamentului cu Competact valorile ALAT sunt de 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale, valorile enzimelor hepatice trebuie verificate din nou cât mai curând posibil. Dacă valorile ALAT rămân > 3 x limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt. În cazul în care se observă apariţia icterului, tratamentul medicamentos trebuie întrerupt.

**7. Creşterea în greutate:** în cadrul studiilor clinice efectuate cu pioglitazonă, au existat dovezi de creştere în greutate dependentă de doză, care poate fi datorată acumulării de ţesut adipos şi în unele cazuri asociată cu retenţia de fluide. În unele cazuri creşterea în greutate poate fi un simptom al insuficienţei cardiace; prin urmare, greutatea trebuie ţinută sub supraveghere atentă.

**8. Hipoglicemia:** Pacienţii cărora li se administrează pioglitazona în dublă asociere cu o sulfoniluree pot prezenta risc de hipoglicemie dependentă de doză şi, o scădere a dozei de sulfoniluree poate fi necesară.

**9. Tulburările oculare:** S-au raportat cazuri de primă apariţie sau de agravare a edemului macular diabetic cu scăderea acuităţii vizuale la tiazolidinedione, inclusiv pioglitazonă.

**10. Ovarele polichistice:** Ca urmare a îmbunătăţirii acţiunii insulinei, tratamentul cu pioglitazonă la pacientele cu ovare polichistice poate determina reluarea ovulaţiei.

**11. Altele:** Riscul de fractură trebuie avut în vedere în cazul femeilor cărora li se administrează pioglitazonă în cadrul unui tratament pe perioadă îndelungată. Competact nu trebuie utilizat în timpul sarcinii şi la femeile aflate în perioada fertilă care nu folosesc metode de contracepţie. Nu se cunoaşte dacă alăptarea determină expunerea copilului mic la medicament. De aceea, Competact nu trebuie utilizat de către femeile care alăptează.

**VI. Reacţii adverse**

Nu s-au efectuat studii clinice terapeutice cu Competact comprimate; cu toate acestea, s-a demonstrat bioechivalenţa Competact, constând din administrarea concomitentă de pioglitazonă şi metformină. Reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii: tulburări hematologice şi limfatice (anemie), tulburări oculare, tulburări gastro-intestinale, tulburări metabolice şi de nutriţie (creştere în greutate) tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv (artralgie) tulburări renale şi ale căilor urinare (hematurie)

**VII. Retratament:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

**#M9**

***VIII. 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 recomandate în scrisoarea medicală şi aprobarea casei de asigurări de sănătate.*

**#B**

**Protocol terapeutic pentru SITAGLIPTINA (inhibitor dipeptidil-peptidazei 4)**

Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 (DPP4) sunt recomandate pentru farmacoterapia DZ tip 2, fiind menţionate atât în consensul ADA/EASD din 2008, cât şi în recomandările ADA 2008. Ghidul pentru tratamentul hiperglicemiei postprandiale elaborat de IDF în 2007 include sitagliptina în lista antihiperglicemiantelor indicate pentru controlul glicemiei postprandiale. Având în vedere absenţa efectelor adverse cardiovasculare, se recomandă utilizarea incretinelor în tratamentul antihiperglicemiant al pacienţilor cu DZ tip 2 şi boala coronariană sau insuficienţă cardiacă.

**#M8**

***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.*

**#B**

**II. Doze şi mod de administrare**

Doza de sitagliptina este de 100 mg, o dată pe zi. Se menţine doza de metformin sau de agonist PPARγ, iar sitagliptinul se administrează concomitent. În cazul în care sitagliptina este administrat în asociere cu o sulfoniluree, trebuie avută în vedere utilizarea unei doze mai mici de sulfoniluree, pentru a diminua riscul hipoglicemiei. În cazul în care este omisă o doză de sitagliptina, aceasta trebuie administrată imediat după ce pacientul îşi aminteşte. Nu trebuie administrată o doză dublă în aceeaşi zi.

**III. Monitorizarea tratamentului:**

- de către specialist diabetolog, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici şi paraclinici;

- clinic: toleranţa individuală, indici antropometrici, semne/simptome de reacţie alergică, semne/simptome de hipoglicemie, examen clinic complet;

- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie a jeun şi postprandială în funcţie de fiecare caz în parte, HbA1c la iniţierea tratamentului şi la 3 luni, ulterior la schimbarea dozelor sau a schemei de tratament, parametrii lipidici), parametrii funcţiei renale înainte de iniţierea tratamentului şi periodic ulterior.

**IV. Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

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

**1. Generale** Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 nu trebuie utilizaţi la pacienţi cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

**2. Hipoglicemia în cazul utilizării în asociere cu un alt antidiabetic oral** În studiile clinice în care s-au administrat inhibitori dipeptidil-peptidazei 4 în monoterapie şi în asociere cu medicamente care nu sunt cunoscute ca determinând hipoglicemie (de exemplu, metformin sau pioglitazonă), frecvenţa apariţiei hipoglicemiilor a fost similară cu cele raportate la pacienţii la care s-a administrat placebo. În cazul asocierii inhibitorilor dipeptidil-peptidazei 4 (sitagliptina) cu sulfonilureice se impune reducerea dozei de sulfoniluree.

**3. Pacienţi cu insuficienţă renală** Nu este necesară ajustarea dozei de sitagliptina la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance al creatininei [ClCr] > 50 ml/min). La pacienţii cu insuficienţă renală moderată sau severă, experienţa din studiile clinice cu sitagliptina este limitată. De aceea, nu este recomandată utilizarea sitagliptinei la acest grup de pacienţi.

**4. Pacienţi cu insuficienţă hepatică** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată. Sitagliptina nu a fost evaluată la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

**5. Copii şi adolescenţi** Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 nu sunt recomandat la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranţa şi eficacitatea medicamentului.

**6. Sarcina şi alăptarea** Nu există date adecvate privind utilizarea inhibitorilor dipeptidil-peptidazei 4 la femeile gravide şi în cursul alăptării.

**VI. Efecte adverse:**

- cefalee;

- susceptibilitate crescută pentru infecţii la nivelul căilor aeriene superioare.

**VII. Retratament:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu gliptine va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

**#M9**

***VIII. 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 recomandate în scrisoarea medicală şi aprobarea casei de asigurări de sănătate.*

**#M8**

***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.*

**#M8**

***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.*

**#M8**

***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.*

**#M8**

***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.*

**#B**

**Protocol terapeutic pentru Exenatida**

**#M8**

***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.*

**#B**

**II. Doze şi mod de administrare**

Tratamentul cu EXENATIDĂ trebuie iniţiat cu 5 µg exenatidă per doză, administrate de două ori pe zi (BID) timp de cel puţin o lună, pentru a îmbunătăţi tolerabilitatea. Ulterior, doza de exenatidă poate fi crescută la 10 µg BID pentru a îmbunătăţi şi mai mult controlul glicemic.

Dozele mai mari de 10 µg BID nu sunt recomandate.

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

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

Fiecare doză trebuie administrată ca injecţie subcutanată în coapsă, abdomen sau partea superioară a braţului.

**III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice**

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

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

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse). La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.

**IV. Contraindicaţii**

1 Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

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

**V. Precauţii**

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

2. Pacienţi cu insuficientă hepatică - La pacienţii cu insuficientă hepatică nu este necesară ajustarea dozajului EXENATIDA.

3. Copii şi adolescenţi - Nu există experienţă la copii şi la adolescenţi sub 18 ani.

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

5. Hipoglicemia

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

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

7. EXENATIDA nu trebuie utilizat la pacienţii cu diabet zaharat tip 2 care necesită insulinoterapie din cauză insuficienţei celulelor beta.

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

**VI. Reacţii adverse**

Tulburări gastro-intestinale. Reacţia adversă cea mai frecvent raportată a fost greaţa. Odată cu continuarea tratamentului, frecvenţa şi severitatea tulburărilor gastrointestinale au scăzut la majoritatea pacienţilor.

Reacţiile la locul injectării. De regulă, aceste reacţii au fost uşoare şi nu au dus la întreruperea administrării EXENATIDEI.

**VII. Retratament:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

**#M9**

***VIII. 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 recomandate în scrisoarea medicală şi aprobarea casei de asigurări de sănătate.*

**#B**

**Tratamentul complicaţiilor cronice**

Complicaţiile cronice microvasculare sunt specifice diabetului zaharat şi apar ca urmare a expunerii îndelungate la hiperglicemie dar şi a unor factori genetici recunoscuţi. Aceste complicaţii includ retinopatia, nefropatia şi neuropatia diabetică. Complicaţiile microvasculare pot apărea atât la pacienţii cu DZ 1 cât şi la cei cu DZ 2, deşi aceştia au în principal, afectare macrovasculară, cauza principală de deces fiind infarctul miocardic sau accidentul vascular cerebral. Durata de evoluţie a diabetului zaharat şi nivelul controlului glicemic sunt elementele determinante în apariţia şi progresia complicaţiilor cronice.

**#M6**

***PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU COMBINAŢII (cod ATC: B03BA51 şi A11DBN1)****\*)*

**#CIN**

***\*)*** *Conform art. I pct. 2 subpct. 3) din Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 361/238/2014 (****#M6****) ar trebui modificat "Protocolul terapeutic pentru combinaţii (cod ATC: B03BA51 şi A11DBN1)" din cadrul protocolului terapeutic corespunzător poziţiei nr. 27 - protocol de prescriere în diabetul zaharat.*

*Întrucât în cadrul protocolului terapeutic corespunzător poziţiei nr. 27 nu exista niciun protocol care să se refere la combinaţii (cod ATC: B03BA51 şi A11DBN1), în textul actualizat, modificările au fost operate asupra "Protocolui terapeutic pentru MILGAMMA N".*

*De asemenea, în textul actualizat, titlul protocolului a fost modificat corespunzător.*

**#B**

Substanţa activă: o capsulă moale conţine benfotiamină 40 mg, clorhidrat de piridoxină 90 mg, cianocobalamină 250 µg.

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

Afecţiuni de diferite etiologii ale sistemului nervos periferic, de exemplu afecţiuni inflamatorii şi dureroase ale nervilor periferici, polineuropatie diabetică şi alcoolică, paralizie de nerv facial, nevralgie de trigemen, sindroame radiculare, sindrom cervico-brahial, erizipel şi altele. Se recomandă şi în cazurile de convalescenţă prelungită şi în geriatrie.

**II. Doze şi mod de administrare**

Doza recomandată este de o capsulă moale de 3 - 4 ori. În cazuri mai puţin severe şi în cazul unei ameliorări semnificative se recomandă reducerea dozei la 1 - 2 capsule moi zilnic. Capsulele moi se administrează întregi, după mese, cu puţin lichid.

**III. Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la oricare dintre componenţii produsului.

Tumori maligne.

**IV. Atenţionări şi precauţii speciale**

Utilizarea la pacienţii cu psoriazis trebuie să fie bine întemeiată deoarece vitamina B12 poate agrava manifestările cutanate.

Interacţiuni cu alte produse medicamentoase. Dozele terapeutice de vitamina B6 pot reduce eficacitatea L-Dopa. Alte interacţiuni au fost observate cu izoniazida, D-penicilamina şi cicloserina.

Sarcina şi alăptarea

Administrarea unor doze zilnice de până la 25 mg vitamină B6 în timpul sarcinii şi alăptării nu determină reacţii adverse. Datorită faptului că o capsulă moale Milgamma N conţine de 90 mg se recomandă evitarea utilizării acestuia în sarcină şi în timpul alăptării.

**V. Reacţii adverse**

În cazuri izolate, pot să apară reacţii de hipersensibilitate (erupţii cutanate, urticarie, şoc). Datorită conţinutului mare de glicerol pot să apară cefalee, iritaţie gastrică şi diaree.

**#M6**

***VI. Prescriptori***

*Iniţierea se face de către medicii în specialitatea diabet zaharat nutriţie şi boli metabolice şi/sau medicii cu competenţă/atestat în diabet; continuarea se poate face şi de către medicii de familie, în doza şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

**#M6**

***PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU ACIDUM TIOCTICUM (ALFALIPOICUM)****\*)*

**#CIN**

***\*)*** *Conform art. I pct. 2 subpct. 3) din Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 361/238/2014 (****#M6****) ar trebui modificat "Protocolul terapeutic pentru ACIDUM TIOCTICUM (ALFALIPOICUM)" din cadrul protocolului terapeutic corespunzător poziţiei nr. 27 - protocol de prescriere în diabetul zaharat.*

*Întrucât în cadrul protocolului terapeutic corespunzător poziţiei nr. 27 nu exista niciun protocol care să se refere la ACIDUM TIOCTICUM (ALFALIPOICUM), în textul actualizat, modificările au fost operate asupra "Protocolui terapeutic pentru THIOGAMMA(R) 600 oral".*

*De asemenea, în textul actualizat, titlul protocolului a fost modificat corespunzător.*

**#M6**

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

*Acidul alfa-lipoic este indicat pentru tratamentul tulburărilor senzitive din polineuropatia diabetică.*

***II. Doze şi mod de administrare***

*La adulţi, în cazul tulburărilor senzitive din polineuropatie diabetică, doza recomandată este de 600 mg acid alfa-lipoic pe zi.*

*Modul şi durata de administrare*

*Medicamentul poate fi administrat independent de mese, cu suficient lichid.*

*(Deoarece acidul alfa-lipoic interacţionează cu alimentele, se recomandă administrarea medicamentului a jeun, pentru a îmbunătăţi absorbţia).*

*Deoarece polineuropatia diabetică este o boală cronică, poate fi necesar tratament cronic. Decizia asupra fiecărui caz trebuie să aparţină medicului care tratează pacientul.*

***III. Contraindicaţii***

*Acidul alfa-lipoic este contraindicat la pacienţii cu hipersensibilitate cunoscută la acid alfa-lipoic sau la oricare dintre excipienţii produsului.*

***IV. Atenţionări şi precauţii speciale***

*La copii şi adolescenţi nu se recomandă tratamentul cu acidul alfa-lipoic, deoarece nu există experienţă clinică pentru aceste grupe de vârstă.*

*Deoarece nu sunt disponibile date cu privire la siguranţa administrării acidului alfa-lipoic în timpul sarcinii, se recomandă ca pacienta, după apariţia sarcinii, să nu continue să utilizeze acidul alfa-lipoic decât la recomandarea medicului. Nu se cunoaşte dacă acidul alfa-lipoic se excretă în laptele matern. De aceea, acidul alfa-lipoic nu trebuie administrat niciodată în timpul alăptării.*

*Interacţiuni cu alte produse medicamentoase, alte interacţiuni*

*Nu se poate exclude faptul că administrarea concomitentă a acidului alfa-lipoic poate diminua efectului cisplatinei. Efectul insulinei şi antidiabeticelor orale de scădere a glicemiei crescute, poate fi potenţat. De aceea, se recomandă un control glicemic repetat, mai ales la începutul terapiei cu acid alfa-lipoic. În cazuri izolate, poate fi necesară scăderea dozei de insulină, respectiv de antidiabetice orale, pentru a evita apariţia hipoglicemiilor.*

*În timpul tratamentului cu acidul alfa-lipoic este contraindicat consumul de alcool etilic, deoarece alcoolul etilic şi metaboliţii acestuia scad efectul terapeutic al acidului alfa-lipoic.*

***V. Reacţii adverse***

*Până în prezent nu s-au raportat reacţii adverse după administrarea de preparate medicamentoase care conţin acid alfa-lipoic. Totuşi, reacţiile adverse care sunt cunoscute că apar după administrare intravenoasă nu poate fi exclusă cu certitudine în relaţia administrării acestor comprimate filmate. Ocazional, după administrarea rapidă în perfuzie pot să apară cefalee, dispnee, care ulterior dispar spontan. La locul de puncţie sau sistemic, pot să apară reacţii alergice cu urticarie şi erupţii cutanate locale sau chiar şoc. În cazuri izolate, după administrarea intravenoasă a medicamentului, s-au observat crampe musculare, diplopie, purpură şi trombocitopatii. În cazuri izolate, datorită creşterii utilizării glucozei, pot să apară hipoglicemii.*

***VI. Prescriptori***

*Iniţierea terapiei se face de către medicii din specialitatea diabet zaharat, nutriţie şi boli metabolice şi/sau medici cu competenţă/atestat în diabet şi/sau medici din specialitatea neurologie; continuarea terapiei se poate face şi de către medicii de familie în doza şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

**#B**

**Protocol terapeutic Pregabalin (Lyrica)**

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

Lyrica este indicată pentru tratamentul durerii neuropate periferice şi centrale la adulţi.

**II. Doze şi mod de administrare**

Doza variază între 150 şi 600 mg pe zi administrată în 2 sau 3 prize. Lyrica poate fi administrată cu sau fără alimente. Tratamentul cu pregabalin se iniţiază cu 150 mg pe zi. În funcţie de răspunsul individual şi de tolerabilitatea pacientului, doza poate fi crescută la 300 mg pe zi după un interval de 3 până la 7 zile şi, dacă este necesar, până la doza maximă de 600 mg pe zi, după încă un interval de 7 zile.

**III. Atenţionări şi precauţii speciale**

1. Administrarea la pacienţi cu insuficienţă renală: Reducerea dozei la pacienţii cu afectarea funcţiei renale trebuie individualizată în concordanţă cu clearance-ul creatininei Pregabalinul se elimină în mod eficace din plasmă prin hemodializă (50% din medicament în 4 ore). Pentru pacienţii hemodializaţi, doza zilnică de pregabalin trebuie ajustată pe baza funcţiei renale. În completarea dozei zilnice, trebuie administrată o doză suplimentară imediat după fiecare 4 ore de şedinţă de hemodializă (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1. Ajustarea dozării pregabalinului pe baza funcţiei renale

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

**| Clearance-ul | Doza totală de pregabalin\*) | Regimul de dozare |**

**| creatininei (CLcr) | | |**

**| (ml/min) | | |**

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

**| | Doza de iniţiere | Doza maximă | |**

**| | (mg/zi) | (mg/zi) | |**

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

**| >/= 60 | 150 | 600 | BID sau TID |**

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

**| >/= 30 - < 60 | 75 | 300 | BID sau TID |**

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

**| >/= 15 - < 30 | 25 - 50 | 150 | O dată pe zi sau BID|**

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

**| < 15 | 25 | 75 | O dată pe zi |**

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

**| Suplimentarea dozei după hemodializă (mg) |**

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

**| | 25 | 100 | Doza unică + |**

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

TID = divizată în trei prize, BID = divizată în două prize

\*) Doza totală de pregabalin (mg/zi) trebuie divizată în funcţie de regimul de administrare, exprimat în mg/doză

+ Doza suplimentară este unică

2. Administrare la pacienţi cu insuficienţă hepatică: Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

3. Administrare la copii şi adolescenţi: Lyrica nu se recomandă copiilor cu vârsta sub 12 ani şi adolescenţilor (cu vârste cuprinse între 12 - 17 ani), deoarece datele disponibile privind siguranţa şi eficacitatea sunt insuficienţe.

4. Administrare la vârstnici (cu vârsta peste 65 ani): La pacienţii vârstnici este necesară reducerea dozei de pragabalin din cauza scăderii funcţiei renale.

**IV. Reacţii adverse**

Cele mai frecvente reacţii adverse raportate au fost ameţeală şi somnolenţă. Reacţiile adverse au fost, de obicei, de intensitate uşoară până la moderată.

**V. Criterii de limitare a tratamentului:**

Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Deoarece există date limitate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă, pregabalin trebuie utilizat cu precauţie la aceşti pacienţi. Nu sunt disponibile date suficiente privind întreruperea tratamentului cu medicamente antiepileptice administrate concomitent atunci când s-a realizat controlul convulsiilor cu pregabalin, şi care să susţină monoterapia cu pregabalin.

În conformitate cu practica clinică actuală, unii pacienţi diabetici care au câştigat în greutate în timpul tratamentului cu pregabalin pot necesita ajustarea medicaţiei hipoglicemiante.

Nu sunt disponibile date adecvate privind utilizarea pregabalinului de către femeile gravide.

**#M6**

***PROTOCOLUL TERAPEUTIC PENTRU SULODEXIDUM****\*)*

**#CIN**

***\*)*** *Conform art. I pct. 2 subpct. 3) din Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 361/238/2014 (****#M6****) ar trebui modificat "Protocolul terapeutic pentru SULODEXIDUM" din cadrul protocolului terapeutic corespunzător poziţiei nr. 27 - protocol de prescriere în diabetul zaharat.*

*Întrucât în cadrul protocolului terapeutic corespunzător poziţiei nr. 27 nu exista niciun protocol care să se refere la SULODEXIDUM, în textul actualizat, modificările au fost operate asupra "Protocolui terapeutic pentru Sulodexid (Vessel Due F)".*

*De asemenea, în textul actualizat, titlul protocolului a fost modificat corespunzător.*

**#B**

Sulodexidul prezintă o acţiune antitrombotică marcantă atât la nivel arterial cât şi venos. Această acţiune este datorată inhibării dependente de doza a unor factori ai coagulării, în principal factorul X activat. Interferenţa cu trombină rămâne însă la un nivel nesemnificativ, coagularea nefiind astfel influenţată. De asemenea, acţiunea antitrombotică este susţinută de inhibarea aderării plachetare şi de activarea sistemului fibrinolitic tisular şi circulator. Sulodexide normalizează parametrii alteraţi ai vâscozităţii sanguine, această acţiune se manifestă în special prin scăderea concentraţiilor plasmatice ale fibrinogenului.

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

Sulodexide este indicat în:

- prevenţia şi stoparea complicaţiilor diabetului: nefropatia diabetică, retinopatia diabetică şi piciorul diabetic. Prin administrarea de sulodexide poate fi evitată amputarea piciorului diabetic şi se poate opri evoluţia retinopatiei şi nefropatiei diabetice,

- TVP (tromboza venoasă profundă) şi în prevenţia recurentei trombozei,

- ameliorarea semnificativă a factorilor de risc pentru afecţiunile vasculare şi progresia bolii vasculare, recurenta unor episoade ischemice fatale şi nonfatale,

- tratamentul bolii ocluzive arteriale periferice (BOAP, eng. PAOD), şi în alte patologii care pot fi considerate ca o consecinţă a unui proces aterosclerotic,

- tratamentul simptomatic al claudicaţiei intermitente sau în tratamentul durerii de repaus, cât şi în tratamentul unei leziuni ischemice,

- tratamentul insuficienţei cronice venoase şi ulcerelor ale picioarelor. Sulodexide este capabil să amelioreze semnele clinice şi simptomele şi, în particular, este capabil să accelereze vindecarea ulcerului, când se combină cu terapia compresivă.

Nu există date disponibile în literatura de specialitate, privind variaţia eficacităţii sulodexide în relaţie cu profiluri specifice de pacient. Din studiile existente rezultă că eficacitatea sulodexide nu depinde de vârstă, sexul pacientului şi nici de severitatea bolii, administrarea sulodexide fiind benefică pentru toate aceste categorii de pacienţi.

**II. Doze şi mod de administrare**

Capsule moi: doza recomandată este de 250 ULS (o capsulă moale Vessel Due F) 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 Vessel Due F) pe zi, administrată intramuscular sau intravenos.

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

Posologia şi frecvenţa administrării dozelor 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.

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

Sulodexide-ul prezintă acţiune antitrombotică marcantă, atât la nivel arterial, cât şi venos. Această acţiune este datorată inhibării, dependente de doză, a unor factori ai coagulării, în principal factorul X activat. Interferenţa cu trombină rămâne însă la un nivel nesemnificativ, coagularea nefiind astfel influenţată. Astfel că, în ciuda proprietăţilor antitrombotice, Sulodexide nu prezintă efecte secundare hemoragice, când este administrat oral şi are un risc hemoragic redus comparativ cu alţi glicozaminogligani terapeutici (GAGi, ca de ex. heparina şi heparina cu greutate moleculară mică) când se administrează pe cale parenterală, probabil ca o consecinţă a unei interacţiuni mai reduse cu antitrombina III şi a inhibiţiei simultane a cofactorului II al heparinei, obţinându-se o inhibiţie semnificativă a trombinei cu o anti-coagulare sistemică minimă.

Monitorizarea parametrilor sistemici ai hemocoagulării nu este necesară la dozele sugerate şi terapia combinată cu medicamente potenţial hemoragice (ca acidul acetilsalicilic, NSAIDS etc.) este mult mai sigură.

**IV. Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la sulodexide, heparină, alte produse de tip heparinic sau la oricare dintre excipienţii produsului.

Diateză şi boli hemoragice.

**V. Reacţii adverse**

Conform sumarului caracteristicilor produsului reacţiile adverse apar ocazional:

Capsule moi: tulburări gastro-intestinale cum sunt greaţă, vărsături şi epigastralgii.

Soluţie injectabilă: durere, senzaţie de arsură şi hematom la locul injectării. De asemenea, în cazuri rare, pot să apară fenomene de sensibilizare cu manifestări cutanate sau la alte nivele.

**#M6**

***VI. Prescriptori***

*Iniţierea tratamentului*

*Deoarece se adresează unei patologii vaste (patologie vasculară cu risc de tromboză) medicii care iniţiază tratamentul sunt toţi specialiştii care diagnostichează şi tratează boli vasculare cu risc de tromboză.*

*Continuarea tratamentului*

*Continuarea tratamentului se face de către medicul de familie. Medicul specialist emite prima reţetă, alături de scrisoarea medicală, eliberată în condiţiile legii, necesară medicului de familie, pentru a continua tratamentul cu Sulodexide.*

**#B**

**PROTOCOL PENTRU PROFILAXIA ŞI TRATAMENTUL TROMBOEMBOLISMULUI VENOS ÎN AMBULATOR**

Tromboembolismul venos (TEV), cu cele 2 forme clinice, tromboză venoasă profundă (TVP) şi embolie pulmonară (EP), reprezintă o complicaţie frecventă atât la pacienţii supuşi unei intervenţii chirurgicale majore (orice intervenţie chirurgicală cu durata de peste 30 minute) cât şi la cei cu afecţiuni medicale cu un grad redus de imobilizare.

**I. Pacienţii eligibili pentru profilaxia şi tratamentul TEV sunt:**

**1. Pacienţii cu chirurgie ortopedică majoră**

Chirurgia ortopedică majoră (artroplastiile de şold şi de genunchi, chirurgia fracturilor şoldului, chirurgia tumorală, politraumatismele, intervenţiile prelungite cu bandă hemostatică, imobilizările ghipsate ale membrelor inferioare etc.) este grevată de un risc important de complicaţii tromboembolice.

Profilaxia complicaţiilor tromboembolice este obligatorie:

a. după artroplastia de şold;

b. după artroplastia de genunchi;

c. după fracturi de şold (de col femural, pertrohanteriene, subtrohanteriene etc.) operate;

d. după chirurgia spinală în cazul utilizării abordului anterior sau a coexistenţei altor factori de risc (vârstă, neoplazie, deficite neurologice, tromboembolism în antecedente etc.) stabiliţi de medicul specialist;

e. în leziunile traumatice izolate ale membrelor, mai ales a celor inferioare, imobilizate, dacă coexistă alţi factori de risc (evaluare individuală);

f. în chirurgia artroscopică, la pacienţi cu factori de risc suplimentari sau după intervenţii prelungite sau complicate;

g. în chirurgia tumorală.

**2. Pacienţii oncologici** supuşi intervenţiilor chirurgicale, cu risc foarte mare după chirurgie abdominală/belvină majoră, în perioada de după externare (volum tumoral rezidual mare, istoric de tromboembolism în antecedente, obezitate), precum şi pacienţii neoplazici care au recurenta de tromboembolie venoasă.

**3. Pacienţii cu boli neurologice** care asociază paralizii la membrele inferioare sau imobilizare cu durată prelungită reprezintă (accidentul vascular ischemic acut este principala afecţiune neurologică care produce deficite motorii prelungite), faza de recuperare după traumatisme medulare acute.

**4. Alte situaţii:** gravide cu trombofilii şi istoric de TEV, sindrom antifosfolipidic şi antecedente de avort recurent - patologie ginecologică, contraindicaţii la anticoagulante orale, tratament TEV ambulator etc.

**II. Tratament (doze, perioada de tratament):**

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

| **Tip HGMM** | **Indicaţii autorizate** | **Doze** | **Durata** |

| | **în trombo-profilaxie** | **recomandate** | |

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

| **Dalteparinum** | Profilaxia bolii | 2500 UI/zi - risc| Durata medie e de|

| | tromboembolice venoase | moderat; | 5 - 7 zile; până |

| | în chirurgia generală | 5000 UI/zi - risc| când pacientul se|

| | | mare | poate mobiliza |

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

| | Profilaxia bolii | 5000 UI/zi | Durata medie e de|

| | tromboembolice venoase | | 5 - 7 zile; |

| | în chirurgia ortopedică.| | |

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

| | Profilaxia trombozelor | 5000 UI/zi | Durata medie este|

| | la pacienţii constrânşi | | de 12 până la 14 |

| | la limitarea mobilizării| | zile în cazul |

| | datorită unor afecţiuni | | pacienţilor cu |

| | medicale acute. | | mobilitate |

| | | | restricţionată |

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

| **Enoxaparinum** | Profilaxia bolii | 20 mg/zi - risc | Durata medie e de|

| | tromboembolice venoase | moderat; 40 mg/zi| 7 - 10 zile; |

| | în chirurgia generală | - risc mare | |

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

| | Profilaxia bolii | 40 mg/zi | Durata medie e de|

| | tromboembolice venoase | | 7 - 10 zile; |

| | în chirurgia ortopedică.| | |

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

| | Profilaxia | 40 mg/zi | Minimum 6 zile şi|

| | tromboembolismului venos| | va fi continuat |

| | la pacienţii imobilizaţi| | până la |

| | la pat datorită unor | | mobilizarea |

| | afecţiuni medicale | | completă a |

| | acute, inclusiv | | pacientului |

| | insuficienţă cardiacă, | | |

| | insuficienţă | | |

| | respiratorie, infecţiile| | |

| | severe şi bolile | | |

| | reumatismale. | | |

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

| **Nadroparinum** | Profilaxia bolii | 0,3 ml/zi | Durata medie e de|

| | tromboembolice venoase | | 7 - 10 zile; |

| | în chirurgia generală | | |

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

| | Profilaxia bolii | 0,3 ml şi/sau | Durata medie e de|

| | tromboembolice venoase | 0,4 ml şi/sau | 7 - 10 zile; |

| | în chirurgia ortopedică.| 0,6 ml/zi în | |

| | | funcţie de | |

| | | greutatea | |

| | | pacientului şi de| |

| | | momentul operator| |

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

| **Reviparinum** | Profilaxia bolii | 0,25 ml/zi - risc| Durata medie e de|

| | tromboembolice venoase | moderat; | 7 - 14 zile; |

| | în chirurgia generală | | |

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

| | Profilaxia bolii | 0,6 ml/zi | Durata medie e de|

| | tromboembolice venoase | | 7 - 14 zile; |

| | în chirurgia ortopedică.| | |

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

| **Tinzaparinum** | Profilaxia bolii trombo-| 3500 UI/zi | Durata medie |

| | | | 7 - 10 zile |

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

**Durata tromboprofilaxiei prelungite este următoarea:**

**1. Pacienţii cu chirurgie ortopedică majoră**

Pentru pacienţii la care s-a efectuat o artroplastie de şold, de genunchi sau o intervenţie pentru o fractură de şold se recomandă continuarea profilaxiei ambulator (profilaxie prelungită), până la **28 - 35 zile**. Tratamentul profilactic început postoperator în spital, trebuie continuat şi ambulatoriu, după externarea pacientului, până la 35 de zile de la operaţie. De asemenea, în toate cazurile cu indicaţie de profilaxie a complicaţiilor tromboembolice, chiar dacă se internează o zi sau nu se internează, se va face tratamentul profilactic ambulator.

**2. Pacienţii oncologici:**

a. La pacienţii cu risc foarte înalt, tromboprofilaxia cu HGMM se poate prelungi **până la 40 de zile** după operaţie;

b. În tratamentul pacienţilor cu TEV confirmat pentru a preveni recurenta, se preferă HGMM anticoagulantelor orale, pentru **minim 6 luni**.

**3. Pacienţii cu boli neurologice imobilizaţi**

a. La pacienţii cu factori de risc pentru TEV şi mobilitate restricţionată se recomandă doze profilactice de HGMM atâta timp cât riscul persistă;

b. În timpul fazei de recuperare după traumatismele medulare **acute** se recomandă profilaxie prelungită cu HGMM (2 - 4 săptămâni minim).

**4. Alte situaţii:**

a. gravide cu trombofilii şi istoric de TEV, sindrom antifosfolipidic şi antecedente de avort recurent - patologie ginecologică - **vezi Boala tromboembolică în sarcină şi lehuzie (www.ghiduriclinice.ro)**

b. Pentru **pacienţii cu tromboză venoasă profundă** ghidurile recomandă tratament cu HGMM în ambulator (5 zile), urmat de tratament anticoagulant oral.

**III. Monitorizarea tratamentului**

Heparinele cu greutate moleculară mică nu au nevoie de monitorizarea factorilor de coagulare în cursul tratamentului. În caz de complicaţie hemoragică medicul de familie va întrerupe tratamentul şi va trimite **de urgenţă** pacientul la medicul specialist.

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

a. stări hemoragice;

b. insuficienţă renală severă, definită printr-un clearance al creatininei < 20 ml/min.

**V. Reluarea tratamentului**

Dacă în cursul tratamentului sau după oprirea lui apar semne clinice de tromboflebită profundă sau de embolie pulmonară tratamentul va fi reluat de urgenţă, în spital, cu doze terapeutice (nu profilactice).

**VI. Prescriptori**

Medicamentele vor fi prescrise iniţial de către medicul specialist, urmând ca acolo unde este cazul prescrierea să fie continuată de către medicul de familie.

**#M5**

***DCI: CLOPIDOGRELUM***

***I. Criterii de includere***

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

*Pacienţi cu vârsta > 18 ani, cu una din următoarele condiţii patologice:*

*- Pacienţi cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST;*

*- Pacienţi cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q);*

*- Pacienţi care fac o recidivă de AVC ischemic sau AIT, fiind deja sub tratament cu aspirină;*

*- Pacienţii care au avut un accident vascular cerebral ischemic (infarct cerebral, atac ischemic tranzitoriu) - asociat sau nu cu acid acetil-salicilic (în funcţie de subtipul de accident vascular cerebral);*

*- Pacienţi cu AVC ischemic/AIT în antecedente care au avut şi un sindrom coronarian acut în ultimul an;*

*- Pacienţi cu AVC ischemic/AIT care concomitent au cel puţin şi boala coronariană documentată clinic şi/sau boala arterială periferică documentată clinic - situaţie în care tratamentul cu Clopidogrel este indicat de prima intenţie, indiferent dacă pacientul era sau nu sub tratament cu aspirină;*

*- Pacienţi cu proceduri intervenţionale percutane cu angioplastie cu sau fără implantarea unei proteze endovasculare (stent coronarian, în arterele periferice sau cervico-cerebrale).*

***Menţiune:*** *la pacienţii la care s-a făcut o intervenţie de revascularizare pentru AVC ischemic/AIT:*

*- în cazul endarterectomiei - după prima lună de la procedură, neasociat cu aspirina (conform 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guidelines on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease, nivel de evidenţă B, clasa de recomandare 1);*

*- în cazul angioplastiei percutane cu implantare de stent pe arterele cervico-cerebrale (carotidă internă, subclavie, vertebrală) - pentru un minimum de 30 de zile, se va face o terapie antiagregantă plachetară dublă cu aspirină şi clopidogrel (nivel de evidenţă C, clasa de recomandare 1)*

*- Pacienţii cu alergie/intoleranţă la aspirină*

***II. Tratament***

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

*Clopidogrelul trebuie administrat în doză de 75 mg zilnic, în priză unică, cu sau fără alimente.*

***La pacienţii cu sindrom coronarian acut:***

*-* ***Sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST*** *(angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q simplu), tratamentul cu clopidogrel trebuie iniţiat cu o doză de încărcare astfel:*

*- în cazul tratamentului conservator 300 mg*

*- în cazul tratamentului intervenţional (angioplastie coronariană cu sau fără stent) iniţial 600 mg urmată de doza de 150 mg/zi, în primele 7 zile - numai la pacienţii cu risc hemoragic scăzut,*

*după care continuat cu doza de clopidogrel de 75 mg/zi (în asociere cu AAS 75 - 100 mg/zi) timp de minim 12 luni, apoi pe termen îndelungat cu ASS 75 - 100 mg/zi în terapie unică;*

*-* ***Infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST:***

*- în cazul tratamentului conservator fără strategie de reperfuzie clopidogrelul trebuie administrat în doză unică de 75 mg/zi timp de minim 12 luni.*

*- în cazul opţiunii pentru tratamentul fibrinolitic pentru început se administrează clopidogrel sub formă de doză de încărcare 300 mg (la pacienţii cu vârsta sub 75 de ani) în asociere cu AAS şi trombolitice;*

*- iar în cazul tratamentului endovascular prin angioplastie percutană se începe cu o doză de încărcare de 600 mg în asociere cu AAS 150 - 300 mg urmată de doza de 150 mg/zi în primele 7 zile (doar la pacienţii cu risc hemoragic scăzut) şi continuată cu doza de 75 mg/zi (în asociere cu AAS 75 - 100 mg pe zi) timp de minim 12 luni după care se continuă tratamentul pe termen îndelungat cu aspirina 75 - 100 mg/zi în terapie unică;*

*- În* ***angina pectorală stabilă dacă se face tratament endovascular*** *cu angioplastie cu sau fără implantare de stent: o primă doză de încărcare 600 mg de clopidogrel în asociere cu AAS 150 - 300 mg urmată de doza de 150 mg/zi în primele 7 zile (numai la pacienţii cu risc hemoragic scăzut) şi continuată cu doza de 75 mg/zi (în asociere cu AAS 75 - 100 mg pe zi) timp de minim 12 luni după care se continuă pe termen îndelungat cu aspirina 75 - 100 mg/zi în terapie unică;*

*La pacienţii cu vârsta peste 75 de ani, tratamentul cu clopidogrel trebuie iniţiat fără doza de încărcare.*

***La pacienţii care au avut un accident vascular cerebral ischemic***

*La pacienţii care au avut un accident vascular cerebral ischemic cu risc vascular înalt sau cu recurenţe vasculare cerebrale ischemice, fiind deja trataţi cu acid acetil-salicilic, sau cu intoleranţă la aspirină, Clopidogrelum va fi prescris în doză unică zilnică de 75 mg pe termen îndelungat, de regulă asociat cu alt antiagregant plachetar. În situaţia în care aceşti pacienţi au comorbidităţi care impun asocierea de aspirină (boală coronariană cu această indicaţie) sau au stenoze de artere carotide/artere vertebrale sau subclavie cu sau fără indicaţie de revascularizare intervenţională, se poate prescrie combinaţia între Clopidogrelum 75 mg şi acid acetil-salicilic 75 - 100 mg/zi.*

*Pacienţii cu stenoze semnificative hemodinamic de artere cervico-cerebrale trebuie să primească asociere de acid acetilsalicilic şi clopidogrel 75 mg/zi* ***şi*** *imediat* ***înainte*** *de angioplastie sau de endarterectomie.*

*La pacienţii la care s-a făcut o intervenţie de revascularizare de tip endarterectomie, după prima lună, clopidogrelul se prescrie în doza de 75 mg.*

*La pacienţii la care s-a făcut o intervenţie de revascularizare de tip angioplastie percutană pe arterele cervico-cerebrale, se prescrie dubla terapie antiplachetară cu aspirină (81 - 325 mg zilnic) şi clopidogrel (75 mg zilnic), minim 4 săptămâni.*

***III. Monitorizarea tratamentului***

*Tratamentul cu clopidogrel nu necesită monitorizare.*

***IV. Criterii de excludere din tratament***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii medicamentului.*

*- Insuficienţă hepatică severă.*

*- Leziune hemoragică evolutivă, cum sunt ulcerul gastro-duodenal sau hemoragia intracraniană.*

*- Alăptare.*

**#M13**

***V. Prescriptori***

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

**#B**

**DCI: EPOETINUM BETA**

**Indicaţii**

Tratamentul anemiei (hemoglobina sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), 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**

**Ţinta tratamentului**

Ţinta tratamentului este menţinerea hemoglobinei pacientului între 11 şi 12 g/dL, a indicelui de saturare a transferinei între 20 - 50% şi a feritinei serice între 200 - 500 ng/mL.

**Doze, cale de administrare**

1. Doza iniţială este de 150 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mică de 7 g/dL şi de 100 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mare de 7 g/dL (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), administrată subcutanat sau intravenos, de trei ori pe săptămână.

2. Ajustarea dozei se face în funcţie de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei ţintă:

a. dacă Hb creşte cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, 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 nu se modifică.

3. După atingerea Hb ţintă, doza de ASE trebuie redusă cu 25% pe lună până la doza de întreţinere, respectiv doza minimă care asigură menţinerea nivelului ţintă al Hb (de regulă 30 - 50% din doza de iniţiere). Administrarea se face de preferinţă pe cale subcutanată, de 1 - 3 ori pe săptămână.

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

a. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi trataţi cu epoetinum este mai mare de 13.5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;

b. 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 transferinei şi feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu epoetin.

**Prescriptori**

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializaţi nu li se pot prescrie şi elibera reţete prin farmacii cu circuit deschis pentru epoetinum, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

**#M13**

*[****PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU TRATAMENTUL ANTITROMBOTIC ÎN PREVENŢIA SECUNDARĂ DUPĂ AVC ISCHEMICE****] \*\*\* Abrogat*

**#B**

**DCI: EPOETINUM ALFA**

**Indicaţii**

Tratamentul anemiei (hemoglobina sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), 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**

**Ţinta tratamentului**

Ţinta tratamentului este menţinerea hemoglobinei pacientului între 11 şi 12 g/dL, a indicelui de saturare a transferinei între 20 - 50% şi a feritinei serice între 200 - 500 ng/mL.

**Doze, cale de administrare**

1. Doza iniţială este de 150 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mică de 7 g/dL şi de 100 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mare de 7 g/dL (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), administrată subcutanat sau intravenos, de trei ori pe săptămână.

2. Ajustarea dozei se face în funcţie de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei ţintă:

a. dacă Hb creşte cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, 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 nu se modifică.

3. După atingerea Hb ţintă, doza de ASE trebuie redusă cu 25% pe lună până la doza de întreţinere, respectiv doza minimă care asigură menţinerea nivelului ţintă al Hb (de regulă 30 - 50% din doza de iniţiere). Administrarea se face de preferinţă pe cale subcutanată, de 1 - 3 ori pe săptămână.

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

a. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi trataţi cu epoetinum este mai mare de 13.5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;

b. 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 transferinei şi feritină serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu epoetin.

**Prescriptori**

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializaţi nu li se pot prescrie şi elibera reţete prin farmacii cu circuit deschis pentru epoetinum, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

**DCI: DARBEPOETINUM ALFA**

**Indicaţii**

Tratamentul anemiei (hemoglobina sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), 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**

**Ţinta tratamentului**

Ţinta tratamentului este menţinerea hemoglobinei pacientului între 11 şi 12 g/dL, a indicelui de saturare a transferinei între 20 - 50% şi a feritinei serice între 200 - 500 ng/mL.

**Doze, cale de administrare**

1. Doza iniţială este de 0,45 mcg/kg pe săptămână, dacă Hb > 7 g/dL şi 0,6 mcg/kg pe săptămână, dacă Hb < 7 g/dL (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), administrată subcutanat sau intravenos, odată pe săptămână.

2. Ajustarea dozei se face în funcţie de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei ţintă:

a. dacă Hb creşte cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, 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 nu se modifică.

3. După atingerea Hb ţintă, doza de darbepoetinum alfa trebuie redusă cu 25% pe lună până la doza de întreţinere, respectiv doza minimă care asigură menţinerea nivelului ţintă al Hb (de regulă 30 - 50% din doza de iniţiere). Administrarea se face pe cale subcutanată sau intravenoasă, odată la două săptămâni.

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

a. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi trataţi cu epoetinum este mai mare de 13.5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;

b. 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 transferinei şi feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu darbepoetin alfa.

**Prescriptori**

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializaţi nu li se pot prescrie şi elibera reţete prin farmacii cu circuit deschis pentru darbepoetinum alfa, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

**#M4**

***MEDICAŢIA ADJUVANTĂ TERAPIEI ANTIVIRALE ÎN HEPATITE CRONICE***

***DCI: FILGRASTIM***

***Indicaţii***

*- Utilizarea filgrastim pentru susţinerea terapiei antivirale la doze optime*

***Tratament***

*Doze*

*- Se începe administrarea de filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile consecutiv dacă granulocitele scad la 1.000 mm3.*

*- Gr: 750 - 1.000 mm3:*

*- filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;*

*- doză întreagă de interferon.*

*- Gr: 500 - 750 mm3:*

*- filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;*

*- reducerea dozei de interferon conform protocolului.*

*- Gr: < 500 mm3:*

*- filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;*

*- întreruperea interferonului conform protocolului.*

***Monitorizare***

*Monitorizarea se realizează prin identificarea săptămânală a numărului de granulocite.*

**#M3**

***PROTOCOL TERAPEUTIC SULODEXIDUM (B014I)***

*Sulodexide prezintă o acţiune antitrombotică marcantă atât la nivel arterial cât şi venos.*

*De asemenea, acţiunea antitrombotică este susţinută de inhibarea aderării plachetare şi de activarea sistemului fibrinolitic tisular şi circulator. Sulodexide normalizează parametrii alteraţi ai vâscozităţii sanguine, această acţiune se manifestă în special prin scăderea concentraţiilor plasmatice ale fibrinogenului.*

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

*Sulodexide este indicat în:*

*- prevenţia şi stoparea complicaţiilor diabetului: nefropatia diabetică, retinopatia diabetică şi piciorul diabetic. Prin administrarea de Sulodexide poate fi evitată amputarea piciorului diabetic şi se poate opri evoluţia retinopatiei şi nefropatiei diabetice,*

*- tromboza venoasă profundă (TVP) şi în prevenţia recurenţei TVP,*

*- ameliorarea semnificativă a factorilor de risc pentru afecţiunile vasculare şi progresia bolii vasculare, recurenţa unor episoade ischemice fatale şi nonfatale,*

*- tratamentul bolii ocluzive arteriale periferice (BOAP), şi în alte patologii care pot fi considerate ca o consecinţă a unui proces aterosclerotic,*

*- tratamentul simptomatic al claudicaţiei intermitente/tratamentul durerii de repaus,*

*- tratament al unei leziuni ischemice,*

*- tratamentul insuficienţei cronice venoase (IVC) în oricare din stadiile CEAP (CO, C1, C2, C3, C4, C5, C6). Sulodexide este capabil să amelioreze semnele clinice şi simptomele şi, în particular, este capabil să accelereze vindecarea ulcerului, când se combină cu terapia compresivă.*

*Nu există date disponibile în literatura de specialitate, privind variaţia eficacităţii Sulodexide în relaţie cu profiluri specifice de pacient. Din studiile existente rezultă că eficacitatea Sulodexide nu depinde de vârstă, sexul pacientului şi nici de severitatea bolii, administrarea Sulodexide fiind benefică pentru toate aceste categorii de pacienţi.*

**#M8**

***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.*

**#M3**

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

*Acţiunea antitrombotică este datorată inhibării, dependente de doză, a unor factori ai coagulării, în principal factorul X activat. Interferenţa cu trombina rămâne însă la un nivel nesemnificativ, coagularea nefiind astfel influenţată. Astfel că, în ciuda proprietăţilor antitrombotice, Sulodexide nu prezintă efecte secundare hemoragice, când este administrat oral şi are un risc hemoragic redus comparativ cu alţi glicozaminogligani terapeutici (GAGi, ca de ex. heparina şi heparina cu greutate moleculară mică) când se administrează pe cale parenterală, probabil ca o consecinţă a unei interacţiuni mai reduse cu antitrombina III şi a inhibiţiei simultane a cofactorului II al heparinei, obţinându-se o inhibiţie semnificativă a trombinei cu o anti-coagulare sistemică minimă.*

*Monitorizarea parametrilor sistemici ai hemocoagulării nu este necesară la dozele sugerate şi terapia combinată cu medicamente potenţial hemoragice (ca acidul acetilsalicilic, NSAIDS etc.) este sigură.*

***IV. Contraindicaţii***

*Hipersensibilitate la Sulodexide, heparină, alte produse de tip heparinic sau la oricare dintre excipienţii produsului. Diateza şi boli hemoragice.*

***V. Reacţii adverse***

*Conform sumarului caracteristicilor produsului reacţiile adverse apar ocazional:*

*Capsule moi: tulburări gastro-intestinale cum sunt greaţă, vărsături şi epigastralgii.*

*Soluţie injectabilă: durere, senzaţie de arsură şi hematom la locul injectării. De asemenea, în cazuri rare, pot să apară fenomene de sensibilizare cu manifestări cutanate sau la alte nivele.*

***VII. Iniţierea tratamentului***

*Deoarece se adresează unei patologii vaste (patologie vasculară cu risc de tromboză) medicii care iniţiază tratamentul sunt toţi specialiştii care diagnostichează şi tratează boli vasculare cu risc de tromboză.*

***VIII. Continuarea tratamentului***

*Continuarea tratamentului se face de către* ***medicul de familie****. Medicul specialist emite prima reţetă, alături de scrisoarea medicală, eliberată în condiţiile legii, necesară medicului de familie, pentru a continua tratamentul cu Sulodexide.*

**#B**

**DCI: EPTACOG ALFA ACTIVATUM**

**I. Definiţia afecţiunii:**

Hemofilia congenitală este o afecţiune hematologică, caracterizată prin absenţa unuia dintre factorii coagulării: FVIII (hemofilie A) sau FIX (hemofilie B). Afectează aproape în exclusivitate numai sexul masculin şi este întâlnită în toate clasele socio-economice, demografice sau etnice. În aproape o treime din cazurile de hemofilie nu există un istoric familial al bolii şi se presupune că este datorată unei mutaţii genetice spontane.

Incidenţa hemofiliei congenitale este de 1: 5,000 băieţi nou-născuţi şi se estimează că în lume sunt aproximativ 350,000 persoane cu hemofilie severă sau moderată, de tip A sau B.

**Apariţia anticorpilor** este una dintre **cele mai serioase complicaţii** ale terapiei de substituţie la pacienţii cu hemofilie congenitală.

Inhibitorii sunt anticorpi anti FVIII sau FIX, care reduc dramatic efectul hemostatic al concentratelor de FVIII sau FIX, astfel încât tratamentul devine ineficient.

Inhibitorii apar cel mai frecvent la pacienţii cu forme severe de boală şi duc la creşterea mortalităţii şi morbidităţii.

**II. Stadializarea afecţiunii:**

Incidenţa inhibitorilor este de aproximativ 15 - 30% la pacienţii cu hemofilie A, iar în hemofilia B incidenţa inhibitorilor este mai scăzută (aproximativ 5%). Într-un studiu danez, mortalitatea pacienţilor cu hemofilie şi inhibitori a fost de 5,3 ori mai mare decât cea a pacienţilor fără inhibitori.

**Fără acces la tratament, hemofilia este o afecţiune letală.**

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

NovoSeven(R) este indicat pentru tratamentul episoadelor de sângerare şi pentru prevenirea sângerării legată de proceduri invazive sau intervenţii chirurgicale la următoarele grupuri de pacienţi:

• pacienţi cu hemofilie ereditară şi valori ale inhibitorilor factorilor de coagulare VIII sau IX într-un titru > 5 UB

• pacienţi cu hemofilie ereditară la care se aşteaptă un răspuns anamnestic intens la administrarea de factor VIII sau IX

• pacienţi cu hemofilie dobândită

indiferent de vârstă sau sex (în cazul hemofiliei dobândite).

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

**a. Hemofilia A sau B cu inhibitori sau cu răspuns anamnestic crescut**

Episoade de sângerări uşoare sau moderate (inclusiv tratamentul la domiciliu)

Iniţierea precoce a tratamentului s-a dovedit eficace în tratarea sângerărilor articulare uşoare sau moderate, musculare şi cutaneo-mucoase. Se pot recomanda două regimuri de dozaj:

**- două până la trei injecţii a câte 90 µg/kg** administrate la intervale de trei ore; dacă este necesară continuarea tratamentului, poate fi administrată o doză suplimentară de 90 µg/kg;

**- o singură injecţie cu 270 µg/kg.**

Durata tratamentului la domiciliu nu trebuie să depăşească 24 de ore.

Episoade de sângerări severe

Doza iniţială recomandată este de 90 µg/kg şi poate fi administrată în drum spre spital în cazul pacienţilor trataţi în mod uzual. Dozele următoare variază în funcţie de tipul şi severitatea hemoragiei. Un episod hemoragie major poate fi tratat timp de 2 - 3 săptămâni sau mai mult, dacă se justifică din punct de vedere clinic.

Proceduri invazive/intervenţii chirurgicale

Imediat înainte de intervenţie trebuie administrată o doza iniţială de 90 µg/kg. Doza trebuie repetată după 2 ore şi apoi la intervale de 2 - 3 ore în primele 24 - 48 ore, în funcţie de tipul intervenţiei efectuate şi de starea clinică a pacientului. Pacienţii supuşi unor intervenţii chirurgicale majore pot fi trataţi timp de 2 - 3 săptămâni până la obţinerea vindecării.

Dozajul la copii:

Copiii au clearance-ul mai rapid decât adulţii, de aceea pot fi necesare doze mai mari de rFVIIa pentru a se obţine concentraţii plasmatice similare celor de la adulţi.

**b. Hemofilia dobândită**

Doze şi intervalul dintre doze

NovoSeven trebuie administrat cât mai curând posibil după debutul sângerării. Doza iniţială recomandată, administrată injectabil intravenos în bolus, este de 90 µg/kg. Intervalul iniţial dintre doze trebuie să fie de 2 - 3 ore. Odată obţinută hemostaza, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv, la fiecare 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar.

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

Nu este necesară monitorizarea tratamentului cu NovoSeven. Severitatea sângerării şi răspunsul clinic la administrarea de NovoSeven trebuie să orienteze dozele necesare. S-a dovedit că după administrarea de rFVIIa timpul de protrombină (TP) şi timpul de tromboplastină parţial activată (aPTT) se scurtează, însă nu s-a demonstrat o corelaţie între TP, aPTT şi eficacitatea clinică a rFVIIa.

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

Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare, cum sunt intoleranţa la fructoză, sindromul de malabsorbţie a glucozei sau insuficienţa zaharazei-izomaltazei, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Hipersensibilitatea cunoscută la substanţa activă, la excipienţi, sau la proteine de şoarece, hamster sau bovine poate fi o contraindicaţie la utilizarea NovoSeven.

**- reacţii adverse:**

Din experienţa acumulată după punerea pe piaţă a medicamentului, reacţiile adverse sunt rare (< 1/1000 doze standard). După analiza pe clase de organe, aparate şi sisteme, frecvenţa raportărilor reacţiilor adverse după punerea pe piaţă a medicamentului, incluzând reacţiile grave şi mai puţin grave au inclus: reacţii alergice, evenimente trombotice arteriale, evenimente trombotice venoase, (la pacienţii predispuşi la asemenea afecţiuni) etc.

**- co-morbidităţi**

În stări patologice în care factorul tisular poate fi exprimat mai mult decât se consideră a fi normal, tratamentul cu NovoSeven ar putea asocia un risc potenţial de dezvoltare a evenimentelor trombotice sau de inducere a coagulării intravasculare diseminate (CID). Astfel de situaţii pot include pacienţi cu boală aterosclerotică avansată, sindrom de zdrobire, septicemie sau CID.

**- non-responderi**

NovoSeven este tratamentul de elecţie pentru persoanele cu hemofilie congenitală cu inhibitori datorită eficacităţii sale crescute, debutului rapid de acţiune şi siguranţei virale. Studiile au demonstrat o eficacitate de 92% în primele 9 ore de la administrare pentru doza de 90 µg/kg şi de 90.5% pentru doza unică de 270 µg/kg.

Iniţierea precoce a tratamentului creşte eficacitatea NovoSeven.

**- non-compliant - nu este cazul**

Doza unică de NovoSeven(R) de 270 mcg/kg **creşte complianţa la tratament**, scade necesitatea administrărilor intravenoase multiple, duce la conservarea patului venos. Reducerea numărului de injecţii duce şi la îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor.

**VII. Reluare tratament:** (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatita cronică virală)

- nu este cazul

**#M8**

***VIII. Prescriptori***

*- medici hematologi*

*- medici de specialitate cu competenţă în hematologie*

*- medici de specialitate anestezie şi terapie intensivă*

*- medici pediatri*

**#B**

**COMISIA DE HEMATOLOGIE ŞI TRANSFUZII A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII PUBLICE**

**#M5**

***DCI: DIOSMINUM***

*I. CRITERII DE ELIGIBILITATE*

***·*** *insuficienţa venoasă cronică în stadiul CEAP C0s, C1, C2, C3, C4, C5, C6*

***·*** *boala hemoroidală*

*II. Tratament*

***A) Insuficienţa Venoasă Cronică în funcţie de stadiul bolii, după următorul protocol:***

*1. Pacienţi cu Insuficienţă Venoasă Cronică în stadiul CEAP C0s*

***Descrierea stadiului conform clasificării CEAP revizuite:*** *sunt pacienţi fără semne palpabile sau vizibile de Insuficienţă Venoasă Cronică dar cu simptome caracteristice: durere, senzaţie de picior greu, senzaţie de picior umflat, crampe musculare, prurit, iritaţii cutanate şi oricare alte simptome atribuibile Insuficienţei Venoase Cronice.*

***Modalităţi terapeutice:***

*- schimbarea stilului de viaţă;*

*- tratament sistemic: combinaţie diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;*

*- contenţie elastică în funcţie de fiecare caz în parte.*

*2. Pacienţi cu Insuficienţă Venoasă Cronică în stadiul CEAP C1*

***Descrierea stadiului conform clasificării CEAP revizuite:*** *sunt pacienţi cu telangiectazii (venule intradermice confluate şi dilatate cu diametrul mai mic de 1 mm) sau vene reticulare (vene subdermice dilatate, cu diametrul între 1 şi 3 mm, tortuoase).*

***Modalităţi terapeutice:***

*- schimbarea stilului de viaţă;*

*- tratament sistemic: combinaţie diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;*

*- contenţie elastică - în funcţie de fiecare caz în parte;*

*- scleroterapie.*

*3. Pacienţi cu Insuficienţă Venoasă Cronică în stadiul CEAP C2*

***Descrierea pacienţilor conform clasificării CEAP revizuite:*** *sunt pacienţi cu vene varicoase - dilataţii venoase subcutanate mai mari de 3 mm diametru în ortostatism. Acestea pot să implice vena safenă, venele tributare safenei sau venele nonsafeniene. Au cel mai frecvent un aspect tortuos.*

***Modalităţi terapeutice:***

*- schimbarea stilului de viaţă;*

*- tratament sistemic: combinaţie diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;*

*- contenţie elastică - în funcţie de fiecare caz în parte;*

*- scleroterapie;*

*- tratament chirurgical\*.*

*------------*

*\* Tehnica va fi selectată în funcţie de fiecare caz în parte şi în funcţie de dotarea şi experienţa centrului medical*

*4. Pacienţi cu Insuficienţă Venoasă Cronică în stadiul CEAP C3*

***Descrierea pacientului în conformitate cu clasificarea CEAP revizuită:*** *sunt pacienţi cu edeme - definite ca şi creşterea perceptibilă a volumului de fluide la nivelul pielii şi ţesutului celular subcutanat, evidenţiabil clinic prin semnul godeului. De cele mai multe ori edemul apare în regiunea gleznei dar se poate extinde la picior şi ulterior la nivelul întregului membru inferior.*

***Modalităţi terapeutice:***

*- schimbarea stilului de viaţă;*

*- tratament sistemic: combinaţie diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;*

*- contenţie elastică - în funcţie de fiecare caz în parte.*

*5. Pacienţi cu Insuficienţă Venoasă Cronică în stadiul CEAP C4*

***Descrierea pacientului conform clasificării CEAP revizuite:***

*C4a - pacienţi care prezintă:*

*- pigmentaţia - colorarea brun închis a pielii datorită extravazării hematiilor. Apare cel mai frecvent în regiunea gleznei dar se poate extinde către picior, gambă şi ulterior coapsă.*

*- Eczema: dermatită eritematoasă care se poate extinde la nivelul întregului membru inferior. De cele mai multe ori este localizată în apropierea varicelor dar poate apare oriunde la nivelul membrului inferior. Este cel mai frecvent consecinţa Insuficienţei Venoase Cronice, dar poate să fie şi secundară tratamentelor locale aplicate.*

*C4b - pacienţi care prezintă:*

*- Lipodermatoscleroză: fibroză postinflamatorie cronică localizată a pielii şi ţesutului celular subcutanat, asociată în unele cazuri cu contractură a tendonului Ahilean. Uneori este precedată de edem inflamator difuz, dureros. În acest stadiu pretează la diagnostic diferenţial cu limfangita, erizipelul sau celulita. Este un semn al Insuficienţei Venoase Cronice foarte avansate.*

*- Atrofia albă: zone circumscrise de tegument atrofic, uneori cu evoluţie circumferenţială, înconjurate de capilare dilatate şi uneori de hiperpigmentare.*

***Modalităţi terapeutice:***

*- schimbarea stilului de viaţă;*

*- tratament sistemic: combinaţie diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;*

*- contenţie elastică - în funcţie de fiecare caz în parte.*

*6. Pacienţi cu Insuficienţă Venoasă Cronică în stadiul CEAP C5,6*

*Definirea tipului de pacient conform cu clasificarea CEAP revizuită:*

***C5 - ulcer venos vindecat***

***C6 - ulcer venos activ*** *- leziune ce afectează tegumentul în totalitate, cu lipsă de substanţă care nu se vindecă spontan. Apare cel mai frecvent la nivelul gleznei.*

***Modalităţi terapeutice:***

*- schimbarea stilului de viaţă;*

*- tratament sistemic: combinaţie diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;*

*- contenţie elastică - în funcţie de fiecare caz în parte;*

*- tratament topic local\*;*

*- tratament antibiotic sistemic\*\*.*

*------------*

*\* Tratamentul topic local va fi ales în concordanţă cu fiecare caz în parte*

*\*\* Tratamentul antibiotic local este de evitat datorită riscului de selectare a unei flore bacteriene rezistente sau plurirezistente la antibiotice. Se recomandă administrarea de antibiotice sistemice în prezenţa unor dovezi bacterilogice de infecţie tisulară cu streptococ beta-hemolitic.*

***B) Boala Hemoroidală***

***1. Atacul hemoroidal acut:***

*Descrierea pacientului cu episod hemoroidal acut: pacient cu sau fără antecedente de boală hemoroidală dar care prezintă: durere, prolaps anal, proctită şi sângerare, uneori însoţite de prurit anal.*

***Modalităţi terapeutice:***

*- schimbarea stilului de viaţă;*

*- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată - 6 tablete zilnic x 4 zile, apoi 4 tablete x 3 zile urmate de tratament de 2 tablete pe zi*

*- antialgice eventual tratament topic local*

*- tratamentul anemiei în cazul în care pierderea de sânge a fost importantă*

***2. Boala Hemoroidală Cronică***

***Descrierea pacientului:*** *Pacient cu antecedente de episod hemoroidal dar care nu are în prezent simptome sau semne hemoroidale.*

***Modalităţi terapeutice:***

*- schimbarea stilului de viaţă şi a obiceiurilor alimentare;*

*- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată - 2 tablete zilnic cronic*

***3. Managementul gravidelor cu Episod Acut Hemoroidal***

*Sarcina este un factor de risc pentru apariţia sau evoluţia Bolii Hemoroidale, mai ales din al doilea trimestru.*

***Modalităţi terapeutice:***

*- schimbarea stilului de viaţă şi a obiceiurilor alimentare;*

*- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată - 2 tablete zilnic cronic*

***4. Managementul pacienţilor cu BH la care s-a efectuat hemoroidectomie***

*Pacientul cu Boală Hemoroidală la care s-a intervenit prin hemoroidectomie poate prezenta în unele cazuri sângerări şi dureri postoperatorii prelungite.*

***Modalităţi terapeutice:***

*- schimbarea stilului de viaţă şi a obiceiurilor alimentare;*

*- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată - 2 tablete zilnic cronic*

***Prescriptori***

*Prescrierea este efectuată de către medici specialişti cardiologi, internişti, dermatologi, chirurgi şi medicii de familie.*

**#M13**

*[****TRATAMENTUL ANTITROMBOTIC PENTRU PROTEZE VALVULARE****] \*\*\* Abrogat*

**#M13**

***PROTOCOL TERAPEUTIC AL HEMOFILIEI A şi B şi AL BOLII VON WILLEBRAND***

*HEMOFILIA A şi B*

*I. DATE GENERALE*

*Hemofilia este o afecţiune hemoragică:*

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

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

*HEMOFILIA CONGENITALĂ A şi B*

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

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

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

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

*Conform datelor Federaţiei Mondiale de Hemofilie (WFH) şi ale Consorţiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferenţe notabile ale frecvenţei hemofiliei congenitale, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic. Incidenţa bolii este de 20 - 25 bolnavi la 100.000 persoane de sex masculin, respectiv 1 bolnav la 10.000 persoane din populaţia totală. În medie, 80% din cazuri sunt reprezentate de hemofilia A şi 20% de hemofilia B. Proporţia formelor severe (nivelul F VIII/IX < 1%) este pentru hemofilia A de 50 - 70%, iar pentru hemofilia B, de 30 - 50%.*

*Manifestările hemoragice*

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

*Tabel nr. 1: Corelaţia dintre severitatea episoadelor hemoragice şi nivelul factorului de coagulare*

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

*| Severitatea | Caracteristicile sângerării |*

*| Hemofiliei | |*

*| (nivelul factorului | |*

*| VIII/IX în procente)| |*

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

*| Severă | Hemoragii frecvente, spontane mai ales la nivelul |*

*| (F VIII/IX < 1%) | articulaţiilor şi muşchilor, în general fără o cauză |*

*| | precizată |*

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

*| Moderată | Rar hemoragiile pot apare spontan; hemoragii grave |*

*| (F VIII/IX 1 - 5%) | prelungite în urma traumatismelor sau intervenţiilor |*

*| | chirurgicale |*

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

*| Uşoară | Hemoragii severe şi prelungite în cazul traumatismelor |*

*| (F VIII/IX 5 - 40%) | majore sau intervenţiilor chirurgicale |*

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

*Tabel nr. 2 - Frecvenţa episoadelor hemoragice în funcţie de localizare*

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

*| Localizarea hemoragiilor | Frecvenţa (%) |*

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

*| Hemartroze | 70 - 80 |*

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

*| Hemoragii muscular | 10 - 20 |*

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

*| Alte hemoragii majore | 5 - 10 |*

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

*| Hemoragii SNC | < 5 |*

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

*În funcţie de localizare, hemoragiile pot fi severe sau care pun viaţa în pericol (tabel 3).*

*Tabel nr. 3*

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

*| Hemoragii severe | Hemoragii care pun viaţa |*

*| | în pericol |*

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

*| - Articulaţii | - Cerebrale (SNC) |*

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

*| - Musculatura şi ţesuturile moi | - Gastrointestinale (GI) |*

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

*| - Bucale/nazale/intestinale | - Gât/faringe |*

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

*| - Hematurie | - Traumatisme severe |*

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

*II. PROTOCOL DE DIAGNOSTIC INIŢIAL AL HEMOFILIEI CONGENITALE*

*Diagnosticul*

*Suspiciunea de diagnostic*

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

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

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

*Confirmarea diagnosticului şi precizarea tipului de hemofilie*

*• timp parţial de tromboplastină activat (TPTA)*

*• timp de consum de protrombină*

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

*• corecţia timpului de consum de protrombină sau a TPTA cu plasmă proaspătă, ser vechi şi plasmă absorbită pe sulfat de bariu*

*• determinarea concentraţiei plasmatice a factorului VIII/IX - prin metodă coagulometrică sau cromogenică*

*Tabel nr. 4 - Interpretarea testului screening*

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

*| Diagnostic posibil | TP | TPTA | Timp de | Nr. |*

*| | | | sângerare | Trombocite |*

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

*| Normal | Normal | Normal | Normal | Normal |*

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

*| Hemofilie A sau B | Normal | Prelungit | Normal | Normal |*

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

*| Boala von Willebrand | Normal | Normal sau| Normal sau| Normal sau |*

*| | | prelungit | prelungit | redus |*

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

*| Defect de trombocite | Normal | Normal | Normal sau| Normal sau |*

*| | | | prelungit | redus |*

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

*Precizarea formei de severitate a hemofiliei*

*• determinarea concentraţiei plasmatice a factorului VIII/IX - prin metodă coagulometrică sau cromogenică.*

*Identificarea inhibitorilor*

*• determinarea inhibitorilor anti-F VIII sau anti-F IX, testul cel mai accesibil fiind testul Bethesda, testul de recovery şi stabilirea timpului de înjumătăţire a F VIII şi F IX*

*III. PROTOCOL DE TRATAMENT AL HEMOFILIEI CONGENITALE*

*A. TRATAMENTUL SAU SUBSTITUŢIA PROFILACTICĂ CONTINUĂ*

*1) Definiţii:*

*Profilaxie primară continuă: tratament continuu (cel puţin 45 săptămâni/an) regulat iniţiat înainte de apariţia afectării articulare documentată clinic şi/sau imagistic, înainte de apariţia celei de-a doua hemartroze la nivelul articulaţiilor mari\* şi înaintea vârstei de 2 - 3 ani.*

*Profilaxie secundară continuă: tratament continuu (cel puţin 45 săptămâni/an), regulat, iniţiat după apariţia a două sau mai multe hemartroze la nivelul articulaţiilor mari\* dar înainte de apariţia afectării articulare documentată clinic şi/sau imagistic.*

*Profilaxie terţiară: tratament continuu (cel puţin 45 săptămâni/an), regulat, iniţiat după debutul afectării articulare documentată clinic şi imagistic.*

*(\* Articulaţii mari: gleznă, genunchi, şold, cot şi umăr)*

*Tratamentul continuu: definit ca intenţia de tratament pentru 52 de săptămâni pe an şi un minim de administrări definit a priori pentru cel puţin 45 săptămâni (85%) pe an.*

*2) Obiective: prevenirea accidentelor hemoragice, ameliorarea bolii cronice articulare, îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor cu hemofilie.*

*3) Criterii de includere*

*- Pacienţii cu vârsta 1 - 18 ani şi pacienţii cu vârsta peste 18 ani la care s-a început deja tratamentul profilactic din perioada copilăriei, cu formă congenitală severă de boală (deficit congenital de F VIII sau F IX </= 1% sau 1 - 2% cu fenotip severx, fără inhibitori)*

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

*4. Tratament*

*Produse:*

*Hemofilia A: Factor VIII de coagulare plasmatic sau recombinant*

*Hemofilia B: Factor IX de coagulare plasmatic sau recombinant*

*Doze:*

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

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

*Mod de administrare: pe cale intravenoasă, lent. La iniţiere şi la vârste foarte mici intervalul de administrare trebuie stabilit de medicul pediatru sau hematolog, făcându-se cu doze mai mici şi la interval mai mare, cu escaladare progresivă, în funcţie de fenotipul fiecărui pacient.*

*5. Monitorizarea tratamentului*

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

*• Monitorizare cu atenţie, prin examinare clinică şi testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori, după cum urmează:*

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

*6. Criterii de schimbare a tratamentului*

*• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii sau la proteinele de şoarece sau hamster cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament*

*• Modificarea protocolului individual la pacienţii care necesită doze şi ritm crescute de administrare (regim alternativ 1 zi da 1 zi nu sau zilnic).*

*• Dezvoltarea inhibitorilor anti-F VIII sau anti-F IX de coagulare.*

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

*1. Definiţie:*

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

*2. Obiective: prevenirea accidentelor hemoragice cu ameliorarea bolii cronice articulare sau cu altă localizare cu potenţial risc vital, şi îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor cu hemofilie.*

*3. Criterii de includere*

*- Pacienţii cu hemofilie indiferent de vârstă:*

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

*\* în caz de articulaţii ţintă (> 4 sângerări într-o articulaţie într-o perioadă de 6 luni) bine documentat.*

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

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

*\* pacienţii la care s-a efectuat protezare articulară*

*4. Tratament*

*Substituţia se face adaptat la factorul deficitar:*

*\* F VIII în hemofilia A*

*\* F IX în hemofilia B*

*\* agenţi de tip by-pass în formele de boală cu inhibitori (rFVIIa, APCC)*

*- doza şi ritmul de administrare se adaptează fiecărui pacient în funcţie de situaţia mai sus menţionată în care se încadrează*

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

*5. Monitorizarea tratamentului*

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

*• Monitorizare cu atenţie, prin examinare clinică şi testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori.*

*6. Criterii de schimbare a tratamentului*

*• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii sau la proteinele de şoarece sau hamster cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament*

*• Dezvoltarea inhibitorilor anti-F VIII sau anti-F IX de coagulare*

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

*1. Obiective: oprirea evenimentului hemoragic instalat*

*2. Criterii de includere*

*- Pacienţi cu hemofilie congenitală fără inhibitori, cu episod hemoragic*

*- Vârsta: orice grupă de vârstă*

*- Orice grad de severitate*

*3. Tratament*

*Produse:*

*Hemofilia A: Factor VIII de coagulare plasmatic sau recombinant*

*Hemofilia B: Factor IX de coagulare plasmatic sau recombinant*

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

*Hemofilia A:*

*Doze:*

*Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe următoarea observaţie:*

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

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

*Unităţi (UI) necesare = greutate (kg) x creşterea dorită de factor VIII (%) x 0,5.*

*Tabel nr. 5 - Nivelul plasmatic de F VIII necesar în funcţie de severitatea episodului hemoragic*

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

*| Gravitatea hemoragiei | Nivelul plasmatic | Frecvenţa de administrare (ore)/ |*

*| | de factor VIII | durata tratamentului (zile) |*

*| | necesar (% din | |*

*| | normal sau UI/dl) | |*

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

*| Hemartroze, hemoragii | 20 - 40 | Se administrează injecţii |*

*| musculare sau orale | | repetate la fiecare 12 - 24 ore |*

*| | | (de la 8 la 24 de ore, în cazul |*

*| | | pacienţilor cu vârsta sub 6 ani),|*

*| | | până la remiterea colecţiei |*

*| | | hemoragice confirmată clinic şi |*

*| | | imagistic |*

*| | | |*

*| Hemoragii musculare | 30 - 60 | Se administrează injecţii |*

*| sau hematoame extinse | | repetate la fiecare 12 - 24 ore |*

*| | | (de la 8 la 24 de ore în cazul |*

*| | | pacienţilor cu vârsta sub 6 ani),|*

*| | | până la remiterea colecţiei |*

*| | | hemoragice confirmată clinic şi |*

*| | | imagistic |*

*| | | |*

*| Hemoragii care pun | 60 - 100 - iniţial| Se administrează injecţii |*

*| viaţa în pericol | 50 - întreţinere | repetate la fiecare 8 - 24 de ore|*

*| (cerebral, faringian, | | (de la 6 la 12 ore în cazul |*

*| zona gâtului, | | pacienţilor cu vârsta sub 6 ani),|*

*| gastrointestinal) | | până la remiterea colecţiei |*

*| | | hemoragice confirmată clinic şi |*

*| | | imagistic |*

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

*Hemofilia B:*

*Doze:*

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

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

*Unităţi necesare = greutate (kg) x creşterea dorită de factor IX (%) (UI/dl) x 1,1*

*Tabel nr. 6 - Nivelul plasmatic de F IX necesar în funcţie de severitatea episodului hemoragic*

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

*| Gravitatea hemoragiei | Nivel necesar de | Frecvenţa administrării (ore)/ |*

*| | factor IX (% din | Durata terapiei (zile) |*

*| | normal sau în | |*

*| | UI/dl) | |*

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

*| Hemartroză, sângerare | 20 - 40 | Se administrează injecţii |*

*| musculară sau | | repetate la intervale de 24 ore, |*

*| sângerare orală | | până la remiterea colecţiei |*

*| | | hemoragice confirmată clinic şi |*

*| | | imagistic |*

*| | | |*

*| Sângerare musculară | 30 - 60 | Se administrează injecţii |*

*| mai extinsă sau | | repetate la intervale de 24 ore, |*

*| hematom compresiv | | până la remiterea colecţiei |*

*| | | hemoragice confirmată clinic şi |*

*| | | imagistic |*

*| | | |*

*| Hemoragii | 60 - 100 | Se administrează injecţii |*

*| ameninţătoare de viaţă| | repetate la intervale de 8 - 24 |*

*| | | ore, până la remiterea colecţiei |*

*| | | hemoragice confirmată clinic şi |*

*| | | imagistic |*

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

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

*4. Monitorizarea tratamentului*

*• Evaluarea răspunsului la tratament*

*• Monitorizarea clinică şi paraclinică a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular*

*• Monitorizare cu atenţie, prin examinare clinică şi testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori.*

*Tratamentul "on demand" se administrează până la dispariţia hemartrozei/hematomului/sângerării confirmate clinic şi/sau imagistic (ecografie, CT, RMN etc. în funcţie de situaţie)*

*5. Criterii de schimbare a tratamentului*

*• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii sau la proteinele de şoarece sau hamster cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament*

*• Dezvoltarea inhibitorilor anti-F VIII/IX*

*D. TRATAMENTUL DE SUBSTITUŢIE ÎN CAZUL INTERVENŢIILOR CHIRURGICALE ŞI ORTOPEDICE PENTRU HEMOFILIA CONGENITALĂ FĂRĂ INHIBITORI*

*1. Obiective: asigurarea hemostazei în cursul intervenţiilor chirurgicale şi ortopedice*

*2. Criterii de includere*

*Pacienţi, indiferent de vârstă, cu hemofilie congenitală fără inhibitori care necesită intervenţii chirurgicale sau ortopedice.*

*Tabel nr. 7 Definiţia invazivităţii intervenţiei*

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

*| Minore | Orice procedură operativă invazivă unde sunt manipulate numai |*

*| | pielea, mucoasele sau ţesutul conjunctiv superficial, de exemplu: |*

*| | implantarea pompelor în ţesutul subcutanat, biopsii cutanate sau |*

*| | proceduri dentare simple. |*

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

*| Majore | Orice procedură invazivă care necesită anestezie generală şi/sau în |*

*| | cazul unuia/asocierii următoarelor proceduri: |*

*| | / |*

*| | \/ abordarea chirurgicală a unei cavităţi |*

*| | / |*

*| | \/ traversarea chirurgicală a unei bariere mezenchimale (de |*

*| | exemplu, pleura, peritoneu sau dura mater) |*

*| | / |*

*| | \/ deschiderea unui strat de fascie |*

*| | / |*

*| | \/ excizarea unui organ |*

*| | / |*

*| | \/ modificarea anatomiei normale viscerale |*

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

*3. Tratament*

*Produse:*

*Hemofilia A: Factor VIII de coagulare plasmatic sau recombinant*

*Hemofilia B: Factor IX de coagulare plasmatic sau recombinant*

*Hemofilia A:*

*Doza: este dependentă de gradul de invazivitate a intervenţiei, crescând în cantitate şi durată de la intervenţii minore la cele majore (Tabel 8, 9)*

*Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe următoarea observaţie:*

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

*Doza necesară per 1 administrare este determinată utilizând următoarea formulă:*

*Unităţi (UI) necesare = greutate (kg) x creşterea dorită de factor VIII (%) x 0,5.*

*Tabel nr. 8 - Nivelul plasmatic de F VIII necesar în funcţie de tipul de intervenţie chirurgicală*

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

*| Tipul de intervenţie | Nivelul plasmatic | Frecvenţa de administrare (ore)/ |*

*| Chirurgicală | de factor VIII | durata tratamentului (zile) |*

*| | necesar (% din | |*

*| | normal sau UI/dl) | |*

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

*| Minore | 30 - 60 | Se administrează injecţii |*

*| Incluzând extracţiile | (pre, intra şi | repetate la fiecare 12 ore (de la|*

*| dentare | postoperator) | 12 la 24 de ore în cazul |*

*| | | pacienţilor cu vârsta sub 6 ani),|*

*| | | până când se obţine cicatrizarea.|*

*| | | |*

*| Majore | 80 - 100 | Se administrează injecţii |*

*| | (pre, intra şi | repetate la fiecare 8 - 12 ore |*

*| | post operator) | (de la 6 până la 24 de ore, în |*

*| | | cazul pacienţilor cu vârsta sub 6|*

*| | | ani) cu menţinerea nivelului |*

*| | | plasmatic de 80 - 100% până când |*

*| | | se obţine cicatrizarea, apoi se |*

*| | | continuă tratamentul timp de cel |*

*| | | puţin 10 - 14 zile, pentru a |*

*| | | menţine un nivel al activităţii |*

*| | | Factorului VIII de 30 - 60% |*

*| | | (UI/dl). |*

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

*Hemofilia B:*

*Doze:*

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

*Doza necesară per 1 administrare se calculează utilizând următoarea formulă:*

*Unităţi necesare = greutate (kg) x creşterea dorită de factor IX (%) (UI/dl) x 1,1*

*Tabel nr. 9 - Nivelul plasmatic de F IX necesar în funcţie de tipul intervenţiei chirurgicale*

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

*| Tipul de intervenţie | Nivelul plasmatic | Frecvenţa de administrare (ore)/ |*

*| Chirurgicală | de factor IX | durata tratamentului (zile) |*

*| | necesar (% din | |*

*| | normal sau UI/dl) | |*

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

*| Minore, inclusiv | 30 - 60 (pre, | Se administrează injecţii |*

*| extracţia dentară | intra şi | repetate la intervale de 24 ore |*

*| | postoperator) | până se obţine cicatrizarea |*

*| | | |*

*| Majore | 80 - 100 | Se administrează injecţii |*

*| | (pre, intra şi | repetate la fiecare 8 - 24 ore |*

*| | postoperator) | (de la 6 până la 24 de ore, în |*

*| | | cazul pacienţilor cu vârsta sub |*

*| | | 6 ani) cu menţinerea nivelului |*

*| | | plasmatic de 80 - 100% până când |*

*| | | se obţine cicatrizarea, apoi |*

*| | | terapie pentru cel puţin încă |*

*| | | 10 - 14 zile, pentru menţinerea |*

*| | | unei activităţi a F IX de 30% - |*

*| | | 60%. |*

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

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

*4. Monitorizarea tratamentului*

*• evaluarea eficienţei hemostatice a tratamentului (Tabel 10)*

*• monitorizarea exactă a pierderilor de sânge intra- şi postoperatorii*

*• monitorizarea precisă a terapiei de substituţie prin evaluarea zilnică a activităţii plasmatice a factorului VIII/IX.*

*• monitorizare cu atenţie, prin teste de laborator, a ratei de recovery şi a anticorpilor inhibitori anti F VIII/F IX*

*Tabelul nr. 10 - Definirea evaluării eficienţei hemostatice în cazul procedurilor chirurgicale*

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

*| Tipul de răspuns | Definiţia răspunsului |*

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

*| Excelent | Intra- şi postoperator pierderile de sânge sunt similare |*

*| | (10%) cu cele ale pacientului fără hemofilie |*

*| | - fără doze suplimentare de F VIII sau F IX faţă de cele |*

*| | estimate |*

*| | - nevoia de transfuzii de sânge similară cu cea a |*

*| | pacientului fără hemofilie |*

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

*| Bun | Intra- şi postoperator pierderea de sânge este uşor |*

*| | crescută faţă de pacientul fără hemofilie (între 10 - 25%)|*

*| | dar diferenţa este evaluată de chirurg/anestezist ca fiind|*

*| | nesemnificativă clinic |*

*| | • fără doze suplimentare de F VIII sau F IX faţă de cele |*

*| | estimate |*

*| | • nevoia de transfuzii de sânge similară cu cea a |*

*| | pacientului fără hemofilie |*

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

*| Satisfăcător | Intra- şi postoperator pierderile de sânge sunt crescute |*

*| | cu 25 - 50% faţă de pacientul fără hemofilie şi este |*

*| | nevoie de tratament adiţional: |*

*| | • doze suplimentare de F VIII sau F IX faţă de cele |*

*| | estimate |*

*| | • necesar de transfuzii de sânge de 2 ori mai mare faţă de|*

*| | pacientul fără hemofilie |*

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

*| Prost/Fără | Intra- şi postoperator pierderea de sânge este substanţial|*

*| răspuns | semnificativ crescută (> 50%) faţă de pacientul fără |*

*| | hemofilie şi care nu este explicată de existenţa unei |*

*| | afecţiuni medicale/chirurgicale alta decât hemofilia |*

*| | • hipotensiune sau transfer neaşteptat la ATI datorită |*

*| | sângerărilor |*

*| | sau |*

*| | • creştere substanţială a necesarului de transfuzii de > 2|*

*| | ori faţă de necesarul anticipat |*

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

*5. Criterii de schimbare a tratamentului*

*• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii sau la proteinele de şoarece sau hamster cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament*

*• Dezvoltarea inhibitorilor anti F VIII sau anti-F IX*

*E. PROTOCOL DE TRATAMENT AL HEMOFILIEI CONGENITALE CU INHIBITORI*

*1. Definiţia afecţiunii*

*• Apariţia alloanticorpilor inhibitori anti-F VIII sau anti-F IX la valori >/= 0,6 UB/ml este cea mai severă complicaţie asociată tratamentului hemofiliei. Ea trebuie suspectată ori de câte ori pacientul nu mai răspunde la tratamentul cu factori de coagulare*

*• Incidenţa dezvoltării inhibitorilor este de 20 - 30% la pacienţii cu hemofilie A formă severă, 5 - 10% la cei cu forme moderate, uşoare şi de < 5% la pacienţii cu hemofilie B*

*• Inhibitorii se diferenţiază în funcţie de nivelul de răspuns*

*- Titru înalt (high responder) >/= 5 BU; de obicei cu răspuns anamnesticx la F VIII*

*- Titru scăzut (low responder) < 5 BU; fără răspuns anamnestic la F VIII*

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

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

*2. Protocol de diagnostic în hemofilia congenitală cu inhibitori*

*• Testul de recovery şi determinarea inhibitorilor prin tehnica Bethesda*

*• ritmul lor de testare trebuie să fie la iniţierea profilaxiei:*

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

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

*- cel puţin de 2 ori - în intervalul 50 - 150 EDs*

*- apoi, cel puţin anual*

*3. Protocol de tratament în hemofilia congenitală cu inhibitori*

*Scopul*

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

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

*3.1. Oprirea sângerării (obiectiv imediat)*

*Alegerea atitudinii terapeutice depinde de:*

*• gradul de severitate al sângerării*

*• titrul inhibitorului*

*• responsivitatea anamnestică precedentă*

*Produse:*

*• Concentrat de complex protrombinic activat (APCC)*

*• Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)*

*Hemofilia de tip "A"*

*Pacienţii cu titru mic (< 5 UB):*

*• prima intenţie: F VIII/F IX 75 - 100 U/kg greutate corporală/zi*

*• dacă sângerarea nu se opreşte după tratamentul de primă intenţie, se administrează agenţi de tip "by-pass":*

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

*• concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50 - 100 U/kgc/doză la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăşi 200 U/kgc şi se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariţia colecţiei sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăşi o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.*

*Pacienţii cu titru mare (>/= 5 UB sau < 5 UB dar cu răspuns anamnestic):*

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

*• concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50 - 100 U/kgc/doză la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăşi 200 U/kgc şi se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariţia colecţiei sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăşi o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.*

*Hemofilia de tip "B"*

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

*• concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50 - 100 U/kgc/doză la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăşi 200 U/kgc şi se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariţia colecţiei sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăşi o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.*

*În cazul existenţei nefrozei asociată concentratelor cu conţinut de F IX utilizate anterior, precum şi în cazul anafilaxiei, se va folosi rFVIIa.*

*ATENŢIE!!!*

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

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

*Pacienţii cu sângerări frecvente pot reacţiona slab la ambele preparate! De aceea, în cazul unor hemoragii severe care pun viaţa în pericol, în cazul în care nu a putut fi obţinută o hemostază eficientă în ciuda administrării ambelor preparate de tip by-pass în doze maxime şi cu frecvenţă maximă, poate fi salvatoare de viaţă utilizarea unei terapii combinate, care presupune administrarea concomitentă a APCC şi a rFVIIa, prin alternarea lor din 6 în 6 ore (modul de administrare cel mai frecvent utilizat), nedepăşind dozele maxime recomandate.*

*Eficienţa medicaţiei de tip by-pass nu poate fi prevăzută cu siguranţă, neputând fi monitorizată, în unele cazuri provocând tromboembolism (mai ales în cazul tratamentului combinat care poate fi efectuat numai în condiţii intraspitaliceşti, sub supravegherea unui specialist în tratamentul tulburărilor de coagulare, pediatru sau hematolog). În acelaşi timp, este important ca pe lângă examenul fizic - efectuat cel puţin o dată pe zi - în spitalul unde este internat pacientul să existe şi un laborator pentru investigaţiile CID sau pentru testele de tromboză.*

*Monitorizarea tratamentului*

*• Severitatea sângerării şi răspunsul clinic la tratament trebuie să orienteze dozele necesare*

*• Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie, în special pentru riscul de CID sau accidente trombotice*

*• Monitorizarea prin: teste de coagulare globală, CAT, TEG*

*• Monitorizarea clinică şi paraclinică a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular*

*• Monitorizare cu atenţie, prin examinare clinică şi testele adecvate de laborator, pentru a vizualiza dinamica anticorpilor inhibitori.*

*Criterii de excludere din tratament*

*• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*• Coagulare intravasculară diseminată*

*• Ischemie coronariană acută, tromboză acută şi/sau embolie*

*• Protocolul ITI (inducerea imunotoleranţei)*

*1. Se iniţiază cât mai precoce după apariţia inhibitorilor, indiferent de titrul anticorpilor!*

*Inducerea toleranţei imune (obiectiv pe termen lung)*

*Indicaţii: la copiii cu hemofilie cu inhibitori indiferent de titrul inhibitorului, cu vârstă 1 - 18 ani şi > 18 ani la care s-a iniţiat ITI înainte de împlinirea vârstei de 18 ani, din familie cooperantă cu medicul curant şi cu accesibilitatea patului venos al pacientului asigurată.*

*După administrarea de F IX, apar adesea reacţii anafilactice severe şi/sau se dezvoltă sindromul nefrotic. Din această cauză, tratamentul de inducere a toleranţei imune (ITI) se efectuează cu prudenţă în cazul hemofiliei de tip B.*

*Produse:*

*• Se recomandă efectuarea ITI cu produsul care a determinat apariţia anticorpilor inhibitori sau*

*• Produse cu F VIII care conţin şi Factor von Willebrand*

*Doze:*

*1. pentru pacienţii cu titru mic de inhibitori (< 5 BU): F VIII/F IX 50 - 100 U/kgc/zi*

*2. pentru pacienţii cu titru mare (>/= 5 BU): F VIII/F IX 100 - 150 U/kgc/doză x 2 doze pe zi, zilnic.*

*Durata: cel puţin 6 luni, fără a putea fi precizată exact, deoarece depinde de farmacocinetica factorului F VIII/F IX administrat şi de valoarea indicelui de recuperare. Produsul va fi administrat până la normalizarea timpului de înjumătăţire, respectiv până la dispariţia inhibitorului: în unele cazuri luni de zile, chiar până la 1 - 1,5 ani. Dezvoltarea toleranţei imune poate fi susţinută prin începerea - imediat după apariţia alloanticorpilor a - tratamentului pentru inducerea toleranţei imune. După obţinerea toleranţei imune, factorul F VIII/F IX poate fi administrat în scop profilactic de cel puţin trei ori pe săptămână pentru F VIII, respectiv de două ori pe săptămână pentru F IX, în vederea prevenirii reapariţiei inhibitorilor (conform protocolului de substituţie profilactică continuă).*

*În cazul inducerii toleranţei imune pentru pacienţii cu hemofilie B cu inhibitori, există un risc crescut de apariţie a unor reacţii anafilactice sau a sindromului nefrotic în timpul ITI, în special datorită deleţiilor mari din gene. De aceea, tratamentul acestor pacienţi se va face în continuare doar cu rFVIIa, evitându-se expunerea la antigenul F IX regăsit în anumite produse.*

*Atenţie! Tratamentul de inducere a toleranţei imune (ITI) nu trebuie întrerupt nici măcar pentru o administrare.*

*Monitorizarea cuprinde pe lângă urmărirea clinică şi:*

*- dinamica inhibitorilor*

*- testul de recovery*

*- timpul de înjumătăţire al factorului VIII/IX*

*Evaluarea rezultatului inducerii toleranţei imune (în funcţie de parametrii farmacocinetici mai sus menţionaţi):*

*Succesul total al ITI dacă:*

*- titrul inhibitorului scade sub 0,6 BU,*

*- indicele de recuperare normal al F VIII depăşeşte 66%,*

*- timpul de înjumătăţire normal al F VIII depăşeşte 6 ore după o perioadă de eliminare de 72 ore.*

*Succesul parţial al ITI dacă:*

*- titrul inhibitorului scade sub 5 BU,*

*- indicele de recuperare a F VIII nu depăşeşte 66%,*

*- timpul de înjumătăţire al F VIII nu depăşeşte 6 ore,*

*- există răspuns clinic la administrarea F VIII,*

*- titrul inhibitorului nu creşte peste 5 BU după un tratament la nevoie (on demand) de 6 luni sau un tratament profilactic de 12 luni.*

*Rezultatele farmacocinetice sunt nefavorabile în situaţia în care criteriile succesului (total sau parţial) nu sunt îndeplinite în termen de 33 luni.*

*În cazul în care inducerea toleranţei imune este de succes, doza de F VIII se va reduce treptat (timp de cel puţin 6 luni) până la atingerea dozei profilactice.*

*Răspuns parţial sau non-răspuns al ITI dacă:*

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

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

*- Preparatul recombinant poate fi înlocuit cu un produs care conţine şi factorul von Willebrand (F VIII/FVW).*

*- Se poate încerca administrarea de imunomodulatoare.*

*• Profilaxia accidentelor hemoragice în hemofilia congenitală cu inhibitori*

*Numeroase studii europene cu privire la statusul articular au confirmat faptul că, faţă de pacienţii care suferă de hemofilie fără inhibitori, cei cu inhibitori prezintă mai frecvent episoade de sângerare ale sistemului osteo-articular şi muscular, necesitând mai des tratament intraspitalicesc, cu apariţia precoce a complicaţiilor care conduc la reducerea mobilităţii articulare şi ankiloza acestora.*

*1. Obiective: prevenţia accidentelor hemoragice, ameliorarea bolii cronice articulare, îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor cu hemofilie şi anticorpi inhibitori*

*2. Criterii de includere:*

*Profilaxia secundară pe termen scurt/intermitentă se adresează pacienţilor în anumite situaţii (vezi capitolul B. Tratamentul sau substituţia profilactică intermitentă/de scurtă durată). Se pot administra ambele tipuri de agenţi de by-pass, atât rFVIIa (factor VII activat recombinant), cât şi APCC (concentrat de complex protrombinic activat).*

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

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

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

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

*- prezenţa unor inhibitori persistenţi, asociaţi cu un tratament nereuşit de inducere a toleranţei imune (ITI), sau*

*- pacienţii care urmează protocolul ITI până se obţine toleranţa satisfăcătoare (titru inhibitori < 0,6 UB, recovery F VIII/IX > 66%, T 1/2 F VIII/F IX >/= 6 ore) sau*

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

*Doze APCC:*

*- Iniţial: 50 U/kgc/doză de 3 ori pe săptămână, timp de 8 - 12 săptămâni*

*- Dacă răspunsul terapeutic este satisfăcător/favorabil după 8 - 12 săptămâni (definit ca o reducere de cel puţin 50% a frecvenţei hemoragiilor cu îmbunătăţirea semnificativă a calităţii vieţii), tratamentul profilactic va fi continuat cu aceeaşi doză timp de încă 8 - 12 săptămâni, după care va fi reevaluată eficacităţii tratamentului.*

*- Dacă răspunsul terapeutic este parţial (definit ca reducerea numărului episoadelor de sângerare cu cel puţin 50%, fără îmbunătăţirea semnificativă a calităţii vieţii), se va creşte doza de APCC la 85 U/kgc/doză de 3 ori pe săptămână sau la fiecare a doua zi (dacă este necesar) timp de 8 - 12 săptămâni. Dacă după această perioadă:*

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

*b. răspunsul terapeutic este parţial şi sângerările apar frecvent în zilele în care pacientului nu i s-a administrat APCC, se creşte frecvenţa administrării APCC cu păstrarea aceleiaşi doze de 85 U/kgc/zi timp de încă 8 - 12 săptămâni. Dacă după această perioadă răspunsul terapeutic este:*

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

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

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

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

*- Profilaxia în timpul toleranţei imune*

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

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

*Se va evalua:*

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

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

*3. Monitorizarea tratamentului*

*• Monitorizarea clinică şi paraclinică a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular*

*• Monitorizare cu atenţie, prin examinare clinică şi teste adecvate de laborator (teste de coagulare globale, TEG, CAT)*

*• Monitorizarea dinamicii anticorpilor inhibitori.*

*4. Criterii de excludere din tratament*

*• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*• Coagulare intravasculară diseminată*

*• Ischemie coronariană acută, tromboză acută şi/sau embolie*

*• Neresponsivitate (hemostază absentă sau incompletă) la unul din cei doi agenţi de by-pass pentru pacienţii cu inhibitori*

*• Tratamentul de substituţie în cazul intervenţiilor chirurgicale şi ortopedice în hemofilia congenitală cu inhibitori*

*1. Obiective: asigurarea hemostazei în cursul intervenţiilor chirurgicale şi ortopedice*

*2. Criterii de includere: pacienţii cu hemofilie şi anticorpi inhibitori anti-F VIII sau anti-F IX care necesită intervenţii chirurgicale sau ortopedice*

*3. Tratament*

*Produse:*

*- Concentrat de complex protrombinic activat (APCC)*

*- Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)*

*Doze:*

*- Concentrat de complex protrombinic activat (APCC)*

*Doza de încărcare pre-operator este de 100 UI/kg corp. Având grijă să nu se depăşească doza maximă zilnică de 200 UI/kg corp/24 de ore, se pot administra 50 U/kg corp, 75 U/kg corp sau 100 U/kg corp, la intervale de 6 ore, 8 ore sau respectiv 12 ore timp de minim 2 - 3 zile post-operator. Ulterior se poate continua cu o doză totală de 100 - 150 UI/kg corp/24 de ore. Durata tratamentului post-operator pentru intervenţiile chirurgicale majore este de minim 14 zile.*

*Mod de administrare: perfuzaţi încet, intravenos. Nu trebuie să se depăşească o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp şi minut.*

*• Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)*

*Imediat înainte de intervenţie trebuie administrată o doza iniţială de 90 µg/kg. Doza trebuie repetată după 2 ore şi apoi la intervale de 2 - 3 ore în primele 24 - 48 de ore, în funcţie de tipul intervenţiei efectuate şi de starea clinică a pacientului.*

*În intervenţiile chirurgicale majore, administrarea trebuie continuată la intervale de 2 - 4 ore timp de 6 - 7 zile. Ulterior, intervalul dintre doze poate fi crescut la 6 - 8 ore timp de încă 2 săptămâni de tratament. Pacienţii supuşi unor intervenţii chirurgicale majore pot fi trataţi timp de minim 14 zile.*

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

*4. Monitorizarea tratamentului*

*• Severitatea sângerării şi răspunsul clinic la tratament trebuie să orienteze dozele necesare*

*• Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie, în special pentru riscul de CID sau accidente trombotice*

*• Monitorizarea clinică şi paraclinică a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular*

*• Monitorizare cu atenţie, prin examinare clinică şi testele adecvate de laborator (coagulare globală, TEG, CAT)*

*• Urmărirea dinamicii anticorpilor inhibitori.*

*5. Criterii de excludere din tratament*

*• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*• Coagulare intravasculară diseminată*

*• Ischemie coronariană acută, tromboză acută şi/sau embolie*

*HEMOFILIA DOBÂNDITĂ*

*Definiţie*

*Hemofilia dobândită este o afecţiune care apare la un moment dat la pacienţii fără antecedente personale (şi familiale) pentru hemoragii. În această situaţie, organismul uman dezvoltă autoanticorpi (anticorpi inhibitori) împotriva propriilor factori de coagulare endogeni (cel mai adesea factorul VIII), având ca rezultat reducerea semnificativă a activităţii factorului respectiv şi consecutiv alterarea coagulării.*

*Incidenţa*

*• 0,2 - 1,5:1.000.000 de locuitori*

*• 80 - 90% dintre aceste cazuri prezintă hemoragii grave*

*• 8 - 22% din cazuri au evoluţie fatală*

*• 50% din cazuri asociază coexistenţa altor afecţiuni sistemice (autoimune, oncologice, infecţii, secundar medicamentos, post-partum)*

*• 50% din cazuri sunt idiopatice*

*Tabloul clinic*

*Manifestările clinice sunt foarte variate, severitatea simptomatologiei neputând fi corelată cu rezultatele testelor de laborator. Gravitatea episodului hemoragic nu depinde de titrul anticorpilor inhibitori, nefiind direct proporţională cu acesta! În prezenţa unei anamneze hemofilice negative, apar sângerări masive necontrolate, după intervenţiile chirurgicale sau în mod spontan, la nivelul ţesutului conjunctiv moale, al pielii şi al mucoaselor. Spre deosebire de hemofilia congenitală formă severă, hemartrozele sunt rare. Evoluţia este gravă, cu o rată a mortalităţii între 8 - 22%.*

*Conform convenţiilor internaţionale:*

*• un titru mare de anticorpi (high-responder) se defineşte printr-o valoare peste 5 BU*

*• un titru mic de anticorpi (low-responderi) se defineşte printr-o valoare sub 5 BU.*

*TRATAMENT*

*Obiective:*

*• Oprirea sângerării:*

*- Pacienţii cu titru mare (>/= 5 UB) şi a unor hemoragii moderate sau masive, se recomandă tratamentele asociate (by passing):*

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

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

*- Pacienţii cu titru mic (< 5 UB), cu hemoragii uşoare sau dacă preparatul de tip by-pass nu este disponibil:*

*- concentrate de F VIII/F IX, alegând una dintre următoarele 2 variante:*

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

*• Administrarea unei doze "de neutralizare a inhibitorului" calculată după formula: 20 U/kgc/1 UB + 40 U/kgc, care are ca scop obţinerea unei activităţi a F VIII/F IX de 20 - 50 U/ml; apoi se continuă la intervale de 6 - 8 ore în bolusuri cu doza de 20 - 50 U/kgc sau 3 - 4 U/kgc în perfuzie continuă, în funcţie de evoluţia valorii factorilor F VIII/IX.*

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

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

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

*Pentru situaţiile grave, cu iminenţă de deces, la care tratamentul mai sus menţionat eşuează, se recomandă eliminarea anticorpilor inhibitori prin proceduri de plasmafereză şi imunoadsorbţie, urmate de administrarea de concentrate de factor de coagulare.*

*• Eradicarea şi prevenirea sintezei autoanticorpilor inhibitori*

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

*Cele 2 tipuri de tratament, atât cel pentru oprirea sângerării, cât şi cel pentru eradicarea şi prevenirea sintezei autoanticorpilor inhibitori, trebuiesc iniţiate concomitent.*

*BOALA VON WILLEBRAND*

*Definiţie*

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

*Transmiterea bolii poate fi:*

*• Autozomal dominantă (tipul 1; subtipurile 2A, 2B şi 2M)*

*• Autozomal recesivă (tipul 3, subtipul 2N şi o variantă rară a subtipului 2A (IIC))*

*Clasificarea BVW*

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

*Tipul bolii von Caracteristică*

*Willebrand*

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

*1 Lipsa parţială a FVW, defect cantitativ*

*(60 - 80% din cazuri,*

*autozomal dominant)*

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

*2 Defecte calitative ale FVW*

*(15 - 30% din cazuri)*

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

*2A Adeziune trombocitară redusă dependentă de VWF,*

*asociată cu absenţa selectivă a HMWM (multimerii*

*mari ai factorului von Willebrand)*

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

*2B Afinitate crescută a FVW pentru receptorul GPIb*

*al trombocitelor*

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

*2M Adeziune trombocitară redusă dependentă de VWF*

*care nu este asociată cu absenţa selectivă a HMWM*

*(multimerii mari ai factorului von Willebrand)*

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

*2N Capacitate semnificativ redusă de legare a F VIII*

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

*3 Lipsa totală a FVW*

*(1 - 5% din cazuri,*

*autozomal recesiv)*

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

*Tipul plachetar Trombocitopatie "de tip plachetar", receptorul*

*al BVW GPIb al trombocitelor leagă puternic HMWM-urile*

*(multimerii mari ai factorului von Willebrand).*

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

*Tabloul clinic al BVW*

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

*Diagnosticul BVW*

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

*TRATAMENTUL SUBSTITUTIV ÎN BOALA VON WILLEBRAND*

*1. Obiective:*

*- oprirea sângerării*

*- profilaxia sângerărilor în cazurile severe de hemoragie (tipul 3 de boală)*

*- profilaxia sângerărilor în cazul intervenţiilor chirurgicale şi al recuperării fiziokinetoterapie sau după episoadele hemoragice cu risc vital, indiferent de localizare.*

*2. Criterii de includere:*

*Pentru tratamentul "on demand":*

*- episoade uşoare de hemoragie care nu au răspuns la tratamentul cu DDAVP, indiferent de tipul bolii von Willebrand şi de vârstă*

*- episoade moderate sau severe de hemoragie, indiferent de tipul bolii von Willebrand şi de vârstă*

*Pentru tratamentul profilactic:*

*- tratament profilactic de lungă durată cu un concentrat cu conţinut de F VIII/FVW: 20 - 30 UI/kgc de două-trei ori pe săptămână, la pacienţii cu formă severă de boală, cu vârsta sub 18 ani şi cei peste 18 ani care au beneficiat anterior de profilaxie*

*- tratament profilactic de scurtă durată cu un concentrat cu conţinut de F VIII/FVW înainte, intra- şi post-intervenţii sângerânde (ortopedice, chirurgicale, stomatologice)*

*- tratament profilactic de scurtă durată cu un concentrat cu conţinut de F VIII/FVW în perioada fiziokinetoterapiei recuperatorii*

*3. Produse utilizate:*

*• Concentrate derivate plasmatic sau recombinante care conţin F VIII şi FvW cu raport FvW/F VIII >/= 0,91 ± 0,2*

*4. Doze utilizate*

*Tratamentul bolii von Willebrand cu concentrate F VIII/FVW în cantitate crescută*

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

*| Tratament | Doza | Frecvenţa | Obiectiv |*

*| | (UI/kgc) | administrărilor | |*

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

*| Sângerări | 20 - 30 | doză unică pe zi | F VIII:C > 30% până la |*

*| spontane | | | vindecare |*

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

*| Extracţii | 20 - 30 | doză unică pe zi | F VIII:C > 30% cel puţin 1 - 3|*

*| dentare | | | zile |*

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

*| Intervenţii | 30 - 50 | doză unică pe zi | F VIII:C > 30% până la |*

*| chirurgicale | | | vindecarea completă a plăgii |*

*| uşoare | | | |*

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

*| Intervenţii | 40 - 60 | doză unică pe zi | F VIII:C > 50% până la |*

*| chirurgicale | | | vindecarea completă a plăgii |*

*| majore | | | |*

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

*Abordarea terapeutică în cazul femeilor cu boala von Willebrand în timpul sarcinii, naşterii şi perioadei post-partum:*

*Nivelul F VIII/FVW variază diferit în timpul sarcinii şi în perioada post-partum, depinzând inclusiv de tipul bolii von Willebrand, după cum urmează:*

*• Având în vedere faptul că în timpul sarcinii are loc o creştere a nivelului de F VIII/FVW, sângerările în această perioadă sunt extrem de rare pentru tipul 1 şi 2 al bolii. Totuşi, valorile trebuie monitorizate periodic, mai ales în ultimele 10 zile înainte de naştere. Dacă nivelul de F VIII > 50% riscul de sângerare post-partum este minim, iar dacă este < 20% există o probabilitate mare de sângerare.*

*• Pentru pacientele cu formă severă de boală von Willebrand (tipul 3) nu există modificări semnificative ale nivelului de F VIII/FVW în timpul sarcinii.*

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

*• În primele 3 - 10 zile ale perioadei postpartum nivelul de FVW scade foarte rapid, cu risc major de sângerare, de aceea lăuzele cu boala von Willebrand necesită monitorizare intraspitalicească timp de 7 - 10 zile post-partum. Ca urmare, este foarte importantă menţinerea unor nivele plasmatice de F VIII/FvW de > 50% atât antepartum, cât şi post-partum cel puţin 7 - 10 zile.*

*5. Monitorizarea tratamentului*

*• monitorizarea lunară, clinic şi paraclinic, a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular la pacienţii cu forme severe*

*• monitorizarea periodică, clinic şi paraclinic, a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular la ceilalţi pacienţi, în funcţie de fenotipul bolii*

*• monitorizarea dezvoltării anticorpilor inhibitori.*

*6. Criterii de schimbare a tratamentului*

*- reacţii de hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*- apariţia inhibitorilor anti-F VIII/FVW*

*OBSERVAŢII FINALE*

*1. Cine prescrie medicaţia?*

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

*2. Unde se face prescripţia?*

*Prescrierea medicamentelor de substituţie specifice acestor afecţiuni se face în unităţile sanitare nominalizate pentru derularea PN de hemofilie, cu îndeplinirea criteriilor minimale şi anume, în condiţii de:*

*- spitalizare continuă*

*- spitalizare de zi sau ambulator de specialitate.*

*3. Pe ce durată de timp se poate face prescripţia?*

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

*Tratamentul profilactic (de lungă sau scurtă durată) se poate elibera la domiciliu pentru o perioadă de maxim 3 luni, numai în cazurile în care există o colaborare între medicul de familie al pacientului şi medicul specialist curant (pediatru/hematolog/medic de medicină internă atestat). În această situaţie, medicul curant are obligativitatea monitorizării clinice la domiciliu a pacientului lunar sau ori de câte ori este nevoie şi comunicarea către medicul specialist a situaţiei pacientului lunar sau ori de câte ori este nevoie. Condiţia este dovedirea tratamentului (prin returnarea flacoanelor folosite, respectiv prin aplicarea în Caietul de Monitorizare al Bolnavului hemofilic al etichetei de identificare a preparatului utilizat, sau altele).*

*4. Unde se face administrarea tratamentului*

*Tratamentul poate fi administrat în orice unitate sanitară sau la domiciliu de către tutorele legal sau personalul medical instruiţi în cazul copiilor mici, sau chiar de către pacient în cazul copiilor mari, adolescenţilor/adulţilor instruiţi.*

**#M13**

*[****DCI: GINGKO BILOBA****] \*\*\* Abrogat*

**#B**

**DCI: ALPROSTADILUM**

**I. Definiţia afecţiunii:**

Arteriopatia obliterantă cronică a membrelor inferioare - evoluţia progresivă către obliterarea arterelor cu constituirea sindromului de ischemie cronică periferică, determinată de diferite boli de sistem, variate din punct de vedere etiopatogenic, morfopatologic şi clinic.

ARTERIOPATII DE TIP DEGENERATIV:

- arteriopatia aterosclerotică - dezvoltarea de leziuni ateromatoase la nivelul intimei, segmentare, necircumferenţială

- arteriopatia senile - predomină scleroza şi depunerile de calciu, fiind circumferenţiale

- arteriopatia diabetică - macroangiopatia asociată des cu mediocalcinoza

- microangiopatia - afectează venule, capilare, arteriole

ARTERIOPATII DE TIP INFLAMATOR:

- Trombangeita Obliterantă (BOALA Buerger)

- panvasculita de etiologie necunoscută

- interesează arterele şi venele la indivizi tineri 20 - 40 ani

- apare la mari fumători, de sex masculin

- evoluează inexorabil spre necroza extremităţilor

**II. Stadializarea afecţiunii:**

Stadiul I: alterarea perfuziei tisulare fără semne clinice sau acuze subiective

Stadiul II: alterarea perfuziei însoţită de claudicaţie intermitentă;

Stadiul III: durere ischemică de repaus;

Stadiul IV: ulceraţie ischemică, necroză, gangrene.

**III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.), pentru tratamentul medical vasodilatator:**

Pacienţii diagnosticaţi cu Arteriopatie obliterantă cronică a membrelor inferioare, stadiile II - IV după clasificarea Fontaine, care au membrul inferior viabil şi la care procedeele de revascularizare sunt imposibile, au şanse de succes reduse, au eşuat anterior sau, mai ales, când singura opţiune rămasă este amputaţia.

**IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament) medical vasodilatator prostaglandine (Aiprostadil)**

**NOTĂ:**

Administrarea se face în spital, sub supraveghere medicală. Soluţia trebuie administrată imediat după reconstituire.

Administrare intravenoasă:

\_

Doza recomandată este de 40 |\_|g alprostadil (2 fiole Vasaprostan 20), diluată în 50 - 250 ml soluţie salină izotonă, administrată în perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 2 ore. Această doză se administrează de două ori pe zi, în perfuzie intravenoasă.

\_

Alternativ, se poate administra o doză de 60 |\_|g alprostadil (3 fiole Vasaprostan 20), diluată în 50 - 250 ml soluţie salină izotonă,

La pacienţii cu insuficienţă renală (clearance-ul creatininei > 1,5 mg/dl),

\_

tratamentul trebuie început cu o doză de 10 |\_|g alprostadil (1/2 fiolă Vasaprostan 20), diluată în 50 ml soluţie salină izotonă, administrată în perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 2 ore, de două ori pe zi. În funcţie de evoluţia clinică, doza poate fi crescută în 2 - 3 zile la doza uzuală

\_

recomandată (40 |\_|g alprostadil).

Administrare intraarterială: (de excepţie)!

\_

Doza recomandată este de 10 |\_|g alprostadil (1/2 fiolă Vasaprostan 20), diluată în 50 ml soluţie salină izotonă, administrată în perfuzie intraarterială pe o perioadă de 60 - 120 minute, cu ajutorul unei pompe de perfuzat. Dacă este

\_

necesar, mai ales în prezenţa necrozelor, doza poate fi crescută la 20 |\_|g alprostadil (o fiolă Vasaprostan 20), atât timp cât toleranţa pacientului este satisfăcătoare. Această doză se administrează o dată pe zi, în perfuzie intraarterială.

Dacă perfuzarea intraarterială se va realiza printr-un cateter a demeure, se recomandă o doză de 0,1 - 0,6 ng/kg şi minut, administrată cu pompa de perfuzare pe o perioadă de 12 ore (echivalentul a 1/4 - 1 1/2 fiole de Vasaprostan), în funcţie de toleranţă şi de gravitatea afecţiunii.

Administrare intravenoasă şi intraarterială:

Volumul lichidian perfuzat pacienţilor cu insuficienţă renală şi celor care datorită unei afecţiuni cardiace prezintă riscuri, trebuie restricţionat la 50 - 100 ml pe zi, iar perfuzia trebuie realizată prin pompă de perfuzare.

După 3 săptămâni de tratament, trebuie evaluat beneficiul tratamentului cu Vasaprostan 20. Dacă pacientul nu răspunde la tratament, administrarea de Vasaprostan 20 trebuie întreruptă. Durata tratamentului nu trebuie să depăşească 4 săptămâni.

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

Pacienţii care primesc Vasaprostan 20,în special cei cu tendinţă la dureri intense, insuficienţă cardiacă, edeme periferice sau insuficienţă renală (clearance-ul creatininei > 1,5 mg/dl) trebuie atent monitorizaţi pe durată fiecărei administrări. Trebuie efectuat frecvent controlul funcţiei cardiace (monitorizarea tensiunii arteriale, a frecvenţei cardiace şi a echilibrului hidric) şi, dacă este necesar, monitorizarea greutăţii, măsurarea presiunii centrale venoase şi monitorizare ecocardiografică. Pentru a evita apariţia simptomelor de hiperhidratare, volumul de Vasaprostan 20 perfuzat nu trebuie să depăşească 50 - 100 ml pe zi (pompă de perfuzat), iar timpul de perfuzat trebuie respectat întocmai. Înainte de externarea pacientului trebuie stabilizată funcţia cardiovasculară.

Vasaprostan 20 trebuie administrat de către medici cu experienţă în tratarea arteriopatiei obliterante cronice a membrelor inferioare şi care sunt familiarizaţi cu monitorizarea funcţiei cardiovasculare, în unităţi specializate.

În caz de apariţie a reacţiilor adverse se recomandă scăderea ratei de perfuzie sau întreruperea administrării.

Vasaprostan 20 conţine lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Prudenţă la pacienţii care utilizează concomitent alte vasodilatatoare sau anticoagulante.

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

Hipersensibilitate la alprostadil sau la oricare dintre excipienţi.

Disfuncţii cardiace cum sunt insuficienţă cardiacă clasa III şi IV (conform clasificării NYHA), aritmie cu modificări hemodinamice relevante, boală coronariană insuficient controlată, stenoză şi/sau insuficienţă mitrală şi/sau aortică. Istoric de infarct miocardic în ultimele şase luni.

Edem pulmonar acut sau istoric de edem pulmonar la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Boală pulmonară cronică obstructivă severă (BPCO) sau boală pulmonară veno-oduzivă (BPVO). Infiltrat pulmonar diseminat.

Insuficienţă hepatică.

Tendinţă la sângerare cum este cea existentă la pacienţii cu ulcer gastric şi/sau duodenal activ sau la cei cu politraumatisme.

Vasaprostan 20 nu trebuie administrat femeilor gravide sau celor care alăptează.

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

După prima cură de 3 - 4 săptămâni, conform studiilor, 46% dintre pacienţi au conversie de la stadiile III - IV la stadiul II. Se recomandă monitorizarea pacienţilor la fiecare 6 luni sau mai repede dacă este nevoie. Pentru acei pacienţi care avansează din nou spre stadiile III - IV se recomandă reluarea terapiei de 3 - 4 săptămâni. Există evidenţe clinice foarte bune pentru repetarea curelor de 3 - 4 săptămâni de până la 4 ori.

**VIII. Prescriptori** - iniţierea se face de către medici de specialitate din Clinica universitară.

**#M6**

***DCI: IVABRADINUM***

***I. INDICAŢII***

*- Tratamentul bolii coronariene ischemice*

*- Tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile la adulţi cu boală coronariană ischemică şi ritm sinusal. Ivabradina este indicată:*

*• la adulţi care au intoleranţă sau contraindicaţie la beta-blocante*

*• în asociere cu beta-blocante la pacienţi insuficient controlaţi cu o doză optimă de beta-blocant şi a căror frecvenţă cardiacă este > 60 bpm.*

***II. TRATAMENT***

*Tratamentul se începe cu doza de 2 x 5 mg/zi şi în funcţie de efectul clinic şi cel asupra frecvenţei cardiace (care se recomandă a nu se scădea sub 50 bătăi/min.), doza se creşte la 2 x 7,5 mg/zi.*

***III. PRESCRIPTORI***

*Tratamentul este iniţiat de medici cardiologi/medici specialişti de medicină internă şi medici de familie.*

**#M5**

***DCI: ACID OMEGA-3-ESTERI ETILICI***

*I. INDICAŢIE*

***·*** *Post-infarct miocardic cu fracţie de ejecţie < 50 pentru scăderea riscului de moarte subită*

***·*** *în dislipidemiile cu hipertrigliceridemie tipul IV în monoterapie, tipul IIb/III în combinaţii cu statine când controlul trigliceridelor este insuficient.*

*II. Stadializarea afecţiunii*

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

*- nivel al trigliceridelor > 500 mg/dL*

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

*Post-infarct Miocardic: 1 g/zi (o capsulă)*

*În hipertrigliceridemii: 2 g/zi; în cazul în care răspunsul nu este adecvat se poate mări doza la 4 g/zi.*

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

*Se recomandă ca agenţii de normalizare ai nivelului lipidelor să fie utilizaţi numai atunci când s-au realizat încercări rezonabile de a obţine rezultate satisfacătoare prin metode non-farmacologice. Dacă se decide pentru utilizarea acestor agenţi, pacientul trebuie informat că utilizarea acestor medicamente nu reduce importanţa dietei.*

*Tratamentul cu acid omega-3-esteri etilici se întrerupe la pacienţii care nu prezintă răspuns adecvat după 2 luni de tratament. În cazul în care pacientul prezintă răspuns adecvat la tratament, se efectuează evaluarea anuală a oportunităţii continuării tratamentului prin monitorizarea regimului igieno-dietetic şi a profilului lipidic.*

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

*- hipertrigliceridemie exogenă (hiperchilomicronemie de tip 1)*

*- hipertrigliceridemia endogenă secundară (în special diabet necontrolat).*

***VII. Prescriptori***

*Tratamentul este iniţiat de medici în specialitatea cardiologie/medicină internă, diabet şi boli de nutriţie, nefrologie şi este continuat de către medicii de familie pe baza scrisorii medicale, în doza şi pe durata recomandată de medicul care iniţiază tratamentul.*

**#M13**

***DCI: SARTANI ÎN INSUFICIENŢA CARDIACĂ\*)***

**#CIN**

***\*)*** *Conform pct. 24 din anexa la Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1463/1036/2016 (****#M13****) ar trebui modificat protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 44, cod (C005I) DCI: SARTANI ÎN INSUFICIENŢA CARDIACĂ.*

*Deşi este denumit "DCI: SARTANI ÎN INSUFICIENŢA CARDIACĂ" în tabelul de la începutul anexei nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 44 era denumit "DCI: VALSARTAN/CANDESARTAN CILEXETIL" atunci când era descris în cadrul anexei nr. 1.*

*În acest context, am apreciat că denumirea "DCI: VALSARTAN/CANDESARTAN CILEXETIL" trebuie înlocuită cu "DCI: SARTANI ÎN INSUFICIENŢA CARDIACĂ".*

*De asemenea, în textul actualizat, modificările prevăzute de pct. 24 din anexa la Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1463/1036/2016 (****#M13****) au fost operate asupra actualului protocol "DCI: SARTANI ÎN INSUFICIENŢA CARDIACĂ".*

**#B**

**Definiţia afecţiunii:**

Diagnosticul de Insuficienţă Cardiacă Cronică (ICC) se bazează pe evaluarea clinică, ce pleacă de la antecedentele pacientului, examenul fizic şi investigaţiile paraclinice adecvate. Conform Ghidului European de Diagnostic şi Tratament al Insuficienţei Cardiace Cronice (2005), componentele esenţiale ale ICC sunt reprezentate de un sindrom în care pacienţii trebuie să prezinte: simptome de IC, în special dispnee şi astenie, în repaus sau în timpul activităţii fizice şi edeme gambiere, precum şi semne obiective de disfuncţie cardiacă în repaus (preferabil ecocardiografice); dacă există dubii, diagnosticul este sprijinit de apariţia unui răspuns la tratamentul adecvat.

Insuficienţa cardiacă poate fi descrisă prin referire la ventriculul interesat (stânga sau dreapta) sau la faza afectată a ciclului cardiac (sistolică sau diastolică).

Clasificarea în IC stânga sau dreapta ţine cont de ventriculul afectat iniţial. În IC stânga, produsă de obicei de hipertensiune arterială sau de un infarct miocardic în ventriculul stâng (VS), simptomatologia legată de congestia pulmonară poate predomină la început. În IC stânga, simptomatologia legată de staza în circulaţia sistemică (edeme periferice, hepatomegalie, ascita, efuziuni pleurale) predomină în faza iniţială. Deoarece sistemul circulator este unul închis, IC ce afectează un ventricul îl va interesa şi pe celălalt în final. De fapt, cea mai frecventă cauză de IC dreapta este IC stânga.

Cea mai frecvent utilizată este clasificarea în IC sistolică şi diastolică. În IC sistolică, este afectată ejecţia sângelui. În timpul sistolei, ventriculii nu se contractă cu o forţa suficientă pentru a învinge presiunea arterială (presarcină mare). Ca urmare, volumul de sânge pompat este prea mic, iar fracţia de ejecţie este redusă. Deseori, IC sistolică duce la cardiomiopatie dilatativă. În IC diastolică, nu se realizează o umplere normală a ventriculilor în diastolă, fie din cauza relaxării prea lente, ca în cardiomiopatia restrictivă, fie din cauza îngroşării anormale a pereţilor ventriculari, ca în hipertrofia ventriculară. În cele mai multe cazuri, IC sistolică şi diastolică coexistă la acelaşi pacient.

**Stadializarea afecţiunii:**

New York Heart Association (NYHA) a realizat un sistem de clasificare funcţională, pe baza simptomatologiei şi a nivelului activităţii fizice, în relaţie cu calitatea vieţii pacientului:

• Clasa I: pacienţii au boala cardiacă, dar nu prezintă niciun disconfort în timpul activităţilor fizice obişnuite;

• Clasa a II-a: pacienţii prezintă o uşoară limitare a activităţilor fizice;

• Clasa a III-a: pacienţii prezintă o limitare marcată a activităţilor fizice, din cauza bolii;

• Clasa a IV-a: pacienţii nu pot efectua nicio activitate fizică fără un anume grad de disconfort. Aceştia prezintă simptomatologie de disfuncţie cardiacă, inclusiv în repaus.

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

Ghidul European de Diagnostic şi Tratament al Insuficienţei Cardiace Cronice (2005) recomandă administrarea Blocanţilor Receptorilor Angiotensinei II (BRA) la următoarele categorii de pacienţi:

• disfuncţie asimptomatică a VS: BRA indicaţi în caz de intoleranţă la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA);

• ICC simptomatică (NYHA II): BRA indicaţi cu sau fără IECA;

• ICC agravată (NYHA III - IV): BRA indicaţi cu sau fără IECA;

• ICC în stadiu terminal (NYHA IV): BRA indicaţi cu sau fără IECA.

În România, informaţiile de prescriere ale BRA autorizaţi pentru tratamentul pacienţilor cu ICC prevăd administrarea la următoarele categorii:

Candesartan cilexetil: Pacienţi cu IC şi insuficienţă funcţională sistolică a VS (fracţie de ejecţie a VS </= 40%), ca tratament adjuvant la tratamentul cu IECA sau atunci când tratamentul cu IECA nu este tolerat.

Valsartan: Tratament simptomatic la pacienţi cu IC, când nu pot fi utilizaţi IECA, sau ca tratament adjuvant al IECA, când nu pot fi utilizate beta-blocante.

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

Candesartan cilexetil: Doza iniţială recomandată de candesartan cilexetil este de 4 mg, o dată pe zi. Creşterea treptată a acestei doze până la atingerea dozei ţintă de 32 mg, o dată pe zi, sau a celei mai mari doze tolerate se efectuează prin dublarea dozei la intervale de cel puţin 2 săptămâni.

Nu este necesară ajustarea dozei iniţiale la pacienţii vârstnici sau la pacienţii cu hipovolemie, insuficienţă renală sau insuficienţă hepatică uşoară până la moderată.

Tratament asociat

Se poate administra candesartan cilexetil în asociere cu alte tratamente ale insuficienţei cardiace, inclusiv cu IECA, beta-blocante, diuretice sau glicozide digitalice sau cu asocieri ale acestor medicamente.

Valsartan: Doza iniţială recomandată de valsartan este de 40 mg, administrată de 2 ori pe zi. Creşteri ale dozei la 80 mg şi 160 mg de 2 ori pe zi trebuie făcute la intervale de cel puţin 2 săptămâni, până la administrarea celei mai mari doze tolerate de către pacient. Trebuie avută în vedere reducerea dozelor diureticelor administrate în asociere. Doza zilnică maximă administrată în cadrul studiilor clinice este de 320 mg, administrată fracţionat.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici sau la pacienţii cu insuficienţă renală (clearance al creatininei > 10 ml/min).

La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată, fără colestază, doza de valsartan nu trebuie să depăşească 80 mg.

Tratament asociat

Valsartan poate fi administrat în asociere cu alte medicamente pentru insuficienţă cardiacă. Cu toate acestea, administrarea concomitentă cu un IECA şi un beta-blocant nu este recomandată.

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

Ghidul European de Diagnostic şi Tratament al Insuficienţei Cardiace Cronice (2005) recomandă următoarele măsuri pentru monitorizarea pacienţilor cu ICC:

• folosirea unei echipe pluri-disciplinare;

• urmărire atentă, prima evaluare la 10 zile după externare;

• stabilirea planului de tratament la externare;

• creşterea accesului la îngrijirile de sănătate;

• optimizarea tratamentului cu ajutorul ghidurilor;

• evaluare precoce a semnelor şi simptomelor (de ex. prin monitorizare la distanţă);

• regim diuretic flexibil;

• educaţie şi consiliere intensive;

• urmărire în spital sau în ambulator;

• atenţie la strategiile comportamentale;

• creşterea complianţei.

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

Candesartan cilexetil:

• hipersensibilitate la candesartan cilexetil sau la oricare dintre excipienţii Atacand;

• sarcină şi alăptare;

• insuficienţă hepatică severă şi/sau colestază;

• copii şi adolescenţi cu vârsta mai mică de 18 ani.

Valsartan:

• hipersensibilitate la valsartan sau la oricare dintre excipienţii Diovan;

• insuficienţă hepatică severă, ciroza biliară şi colestază;

• insuficienţă renală severă (clearance creatinina < 10 ml/min) şi pacienţi care efectuează dializă;

• sarcină şi alăptare;

• eficacitatea şi siguranţa nu au fost stabilite la copii şi adolescenţi (< 18 ani).

**V. Reluare tratament (condiţii)** - neaplicabil.

**#M13**

***VI. Prescriptori:*** *Iniţierea tratamentului se efectuează de către medicii în specialitatea cardiologie, medicină internă, tratamentul putând fi continuat şi de medicii de familie în baza scrisorii medicale.*

**#B**

**DCI: IRBESARTANUM**

**Definiţii**

1) Boala cronică de rinichi diabetică este definită ca:

a. Microalbuminurie sau macroalbuminurie (> 300 mg albumină/24 ore sau mg albumină/g creatinină) + retinopatie diabetică (± HTA ± reducerea eRFG);

sau

b. Microalbuminurie + durată a diabetului zaharat (DZ) de tip 1 mai mare de 10 ani (± HTA ± reducerea eRFG).

2) Microalbuminuria este definită prin eliminarea de albumină între 30 - 300 mg/24 ore sau 20 - 200 micrograme/minut sau între 20 - 200 mg/g creatinină la bărbat şi 30 - 300 mg/g creatinină la femeie, dacă 2 determinări din 3 sunt pozitive în interval de 6 luni, în absenţa infecţiilor urinare, a DZ dezechilibrat, HTA necontrolate şi a insuficienţei cardiace.

**Indicaţii**

Irbesartanum este indicat în tratamentul de primă linie al Bolii cronice de rinichi diabetice cu: microalbuminurie asociată sau nu cu HTA şi eRFG > 60 mL/min sau macroalbuminurie asociată cu HTA şi eRFG > 30 mL/min.

**Tratament**

**Obiective**

a. Dispariţia/reducerea/reducerea progresiei microalbuminuriei spre macroalbuminurie;

b. Reducerea macroalbuminuriei cu 50% după 6 luni;

c. Reducerea degradării funcţiei renale.

**Doze**

300 mg/zi, în priză unică.

**Întreruperea tratamentului**

Este indicată numai în caz de efecte adverse: creşterea cu > 30% a creatininei serice faţă de valoarea bazală, în absenţa altor cauze de hipoperfuzie renală, este sugestivă probabil de stenoză semnificativă de arteră renală şi impune evaluare şi tendinţa la hiperkaliemie, necorectată prin regim sau medicaţii asociate.

Lipsa de răspuns a microalbuminuriei (lipsa normalizării sau evoluţia spre macroalbuminurie) sau a macroalbuminuriei (scăderea cu 50% a proteinuriei la 6 luni) nu impune oprirea terapiei ci asocierea altor mijloace antiproteinurice (inhibitori ai enzimei de conversie a angioteninei, antialdosteronice).

**Monitorizare**

La bolnavii aflaţi sub tratament vor fi monitorizate lunar, în primele trei luni şi apoi trimestrial: microalbuminuria (determinare în spot urinar: raport albumină/creatinină urinară) sau macroalbuminuria (determinare cantitativă), eRFG (determinarea creatininei serice) şi potasiul seric.

**Prescriptori**

Medici nefrologi şi diabetologi.

**Evaluarea riscului cardiovascular global şi managementul riscului - Algoritm**

**Numele pacientului \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Sex \_\_\_\_\_\_\_ Vârsta \_\_\_\_\_\_**

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

| **1. Screening de FR CV: Evaluează anamnestic următoarele şi măsoară TA:** |

| Fumat V #, HTA, Dis L, AHC CV, BCV - |

| manifesta D7 |

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

|| || || || || ||

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

| **Fără** | |**Fumat >/= 1**| |**Vârstă** |**Istoric** | | | ||

| **FR** | |**ţigară - zi**| | \_ |**Dis L sau**| |**- Boli** | ||

| | | | ||\_| >/= 45,|**Me anti L**| |**cerebrovasc.:** | ||

| | | | | \_ |**AHC: BCV** | |AVC ischemic, | ||

| | | | ||\_| >/= 55 | \_ | |Hemoragie cerebrală|\_\_\_\_\/\_\_\_\_\_

| | | | |**HTA** |**la** |\_| | | |- **HCst T** |

| | | | |confirmată |< **55**, | |**- Boli cardiace:** |**>/= 320** mg%|

| | | | |- Me aHTA | | |IMA, AP, Revasc. | |

|\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |Coronar, ICC | |

|| || | | |

|| || || |**- Boli renale:** |**- LDL >/=** |

|| \_\_\_\_\/\_\_\_\_\_\_\_\_\_\/\_\_\_\_ |Nefrop. DZ, IRC: Cr|**240** mg% |

|| | **Determinare** | | \_ |izolat |

|| | **laborator a jeune:** | |> 1,4 mg/dl (|\_|), | |

|| | **Cst. Total şi** | | \_ | |

|| | **Glicemie** | |> 1,5 mg/dl (|\_|), | |

|| | | | |**- HTA** >/= |

|| | **Determinare RCV** | |Purie > 300 mg/24 h|180/110 |

|| | **harta SCORE** | | |mmHg |

|| | **Risc de BCV fatală** | |**- Boli vasculare** |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|| | **la 10 ani** | |**periferice** |

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

|| /\ || /\ |**- Retinopatie** |

|| / \ || / \ |**HTA avansată:** |

|| / **RCV** \ || / **RCV** \ |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|| / **global** \ || / **global** \ ||

|| \ **< 5%** / || \ / ||

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

|| | **+ HTA** | \ / || \ / \ \ ||

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

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

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

|| | **Afectare de organe ţintă?** | | Managementul RCV crescut |

|| | | ===>| |

|| | **- HVS** | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|| | **ECG:** I. Sokolov-Lyon > 38 mm, | ||

|| | I. Cornell > 2440 mm \* ms | ||

|| | **Ecografie cord:** I. masa VS la | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\/\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

|| | B >/= 124 g/mp, F >/= 110 g/mp | | **Ţinte!** |

|| | | | |

|| | **- Creatinina plasmatică** | | Fumat 0 |

|| | \_ | | |

|| | |\_| 1,3 - 1,5 mg/dl, | | Dietă tip mediteranean |

|| | \_ | | |

|| | |\_| 1.2 - 1.4 mg/dl | | Exerciţiu fizic: |

|| | | | |

|| | **- Microalbuminurie** | | 5 x 30 - 45 min/Sapt |

|| | (30 - 300 mg/24 h) | | |

|| | | | Aspirină |

|| | **- Plăci de aterom la Echo vase:**| | |

|| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| | Statină |

\/ | |

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | IECA |

| Managementul | | Managementul RCV | | |

| RCV mic | | moderat | | Control glicemic optim |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| | < \*7% |

|| || | |

\_\_\_\_\_\_\/\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\/\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | Glicemie a jeune < 126 mg%|

| **Ţinte:** | | **Ţinte:** | | |

| Fumat 0 | | Fumat 0 | | TA < 140/90 mmHg \* |

| Stil de viaţă | | Dietă tip mediteranean| | \* 130/80 mmHg |

| sănătos | | Exerciţiu fizic: | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | | 5 x 30 min/Sapt |

| | | TA < 140/90 mmHg |

| | | IMC < 25 kg/mp |

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

**PROTOCOL DE PRESCRIERE A MEDICAMENTELOR HIPOLIPEMIANTE**

**Justificare:**

**Există o relaţie directă între reducerea nivelului colesterolului plasmatic şi a riscului cardiovascular**

- O reducere cu 10% a Cst T se însoţeşte de o reducere cu 25% a incidenţei bolii coronariene după 5 ani

- O reducere cu 40 mg a Cst LDL determină o reducere de 20% a evenimentelor cardiovasculare

- Scăderea LDL Cst se corelează cu un risc scăzut de AVC ischemice

**Managementul dislipidemiilor**

**Principiul de bază** în managementul dislipidemiilor - nevoia de a lua decizii în funcţie de **Riscul Cardiovascular Global - RCVG** (utilizând hărţile **SCORE**) şi de a interveni asupra tuturor factorilor de risc cardiovascular: fumat, exerciţiu fizic, dietă, controlul TA.

**Ţintele tratamentului**

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

| | **Populaţia** | **Subiecţi cu risc foarte înalt** |

| | **generală** | |

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

| | | Bolnavi cu boala cardiovasculară |

| | | aterosclerotică manifestă DZ |

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

| | | Asimptomaticii |

| | | + FR multipli pt. a dezvolta boala cardiovasculară|

| | | cu RCV > 5% |

| | | Cei cu 1 FR la nivel înalt |

| | | HCst familială - Cst T > 320, LDL Cst > 240 |

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

| | | | |

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

| | | Optim | Ideal |

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

| Cst T | < 190 mg/dl | < 175 mg/dl (4.5 mmol/l) | < 155 mg/dl (4 mmol/l) |

| | < (5 mmol/l) | | |

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

| LDL Cst | < 115 mg/dl | < 100 mg/dl (2.5 mmol/l) | < 80 mg/dl (2 mmol/l) |

| | (3 mmol/l) | | |

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

Chiar dacă aceste ţinte nu pot fi atinse, se are în vedere reducerea RCVG prin toate căile amintite.

Valorile HDL respectiv ale TG trebuie folosite în alegerea strategiei terapeutice.

**Mijloacele terapeutice medicamentoase**

**Statinele** sunt medicamente sigure şi uşor de mânuit. Cel mai sever efect advers este miopatia şi extrem de rar, rabdomioliza, situaţii în care administrarea medicamentelor trebuie oprită.

**Fibraţii** scad trigliceridele şi cresc HDL colesterolul, şi într-o mai mică măsură decât statinele, reduc Cst T şi LDL Cst. Sunt utile în tratamentul dislipidemiei la pacienţii cu HDL Cst scăzut, TG crescute.

Monoterapia cu fibraţi nu poate fi susţinută ca terapie de prima linie la pacienţii cu diabet, dar pot fi administraţi la cei cu HDL scăzut în mod persistent, sau la cei cu nivele foarte înalte de TG, pentru diminuarea riscului de pancreatită.

**Ezetimibul**, un inhibitor al absorbţiei colesterolului din intestinul subţire, are efect redus de scădere a HDL Cst, dar pot fi administraţi la pacienţii cu BCV sau RCV înalt şi boala activă de ficat, când statinele şi fibraţii sunt contraindicaţi sau la pacienţii cu intoleranţă la statine. Principala indicaţie a ezetimibului rămâne administrarea în tratament combinat cu statine, la pacienţii cu risc CV foarte înalt şi la care tratamentul cu statine sau statine şi fibraţi, concomitent cu dieta şi exerciţiul fizic, nu asigură atingerea nivelelor ţintă.

**Chiar şi la cei la care terapia medicamentoasă se iniţiază de la început, intervenţiile privind optimizarea stilului de viaţă (OSV) - dieta şi exerciţiul fizic, trebuie susţinute, pe tot parcursul monitorizării pacientului.**

**Algoritm**

Pacienţii cu **boala cardiovasculară manifestă, DZ tip 1 sau 2 sau dislipidemie severă** (ex. cei cu Hipercolesterolemie familială) au deja risc înalt. Pentru toţi ceilalţi, estimarea RCVG se face utilizând hărţile de risc SCORE.

^ ^ ^ ^ ^

/ \ / \ / \ / \ / \

/ \ / \ / \ / \ / \

/ BCV \ / \ /**HCst** \ /**Risc** \ /**Risc** \

/manifes\/ **DZ** \/ **fami-** \ / **SCOR** \ / **SCORE** \

\ /\ /\ **liala** / \ **E >/=** / \ /

\ / \ / \ / \ **5%** / \ /

\ / \ / \ / \ / \ /

\ / \ / \ / \ / \ /

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

| **Sfat privind dieta şi exerciţiul** | \_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

| **fizic + abordarea concomitentă a** | | Sfat pentru OSV | \_\_v\_\_\_\_\_\_\_\_

| **tuturor celorlalţi FR** | | Abordarea FR | |Sfat |

| | | Reevaluare SCORE şi| |privind |

| **Ţinte cât mai joase (vezi tabelul)**| | LDL Cst după 3 luni| |OSV |

| **Cst T < 175 mg/dl** | |\_\_v\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_v\_\_\_| |Dieta |

| **LDL Cst < 100 mg/dl** | / \ / \ |Ex. fizic |

| **Statine ca prima opţiune**, | / \ / \ | |

| indiferent de nivelul Cst bazal | / \ /**Cst T**\ | \_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

| **Fibraţi a doua opţiune** sau în |/ **SCORE** \ / **< 190** \ ||**Cst T <** ||

| asociere cu statine, la cei la |\ **> 5%** / \ **LDL** / ||**190 mg/dl**||

| care HDL f scăzut (B < 40 mg/dl, | \ / \**Cst <**/ ||**LDL C <** ||

| F < 45 mg/dl), TG f crescute |<-\ / \**115**/-------->||**115 mg/dl**||

| **Ezetimib** la cei cu intoleranţă la | \ / \ / ^ ||\_\_\_\_\_\_\_\_\_||

| statine sau la cei cu boală | v v | | |

| hepatică active la care statinele | \_\_\_| | |

| sunt contraindicate | | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

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

| | |

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

| Reevaluare la | | Reevaluare | | Reevaluare |

| 6 - 12 luni | | anuală la | | 5 ani |

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

**Sursa bibliografică**

**European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2007 - European Guidelines on cardiovascular disease prevention în clinical practice Fourth Joint Task Force**

**#M11**

***Protocol terapeutic în hipertensiunea arterială pulmonară: SILDENAFILUM, BOSENTANUM, AMBRISENTANUM, MACITENTANUM, RIOCIGUAT***

*Hipertensiunea pulmonară la copil este o problemă importantă de sănătate publică în prezent, în România, iar subgrupul hipertensiunii pulmonare secundare bolilor cardiace congenitale este potenţial curabil în majoritatea cazurilor. Datorită diagnosticării tardive a bolilor cardiace congenitale (care adesea se însoţesc în evoluţie de hipertensiune pulmonară), incidenţa hipertensiunii pulmonare în populaţia pediatrică este extrem de mare, însă există încă, până la un anume moment în decursul evoluţiei, posibilitatea operării malformaţiei cardiace şi, în consecinţă, de dispariţie/ameliorare a hipertensiunii pulmonare. Având în vedere durata evoluţiei acestei hipertensiuni pulmonare, este necesară terapia ei medicamentoasă, înainte şi o perioadă după operaţie, pentru a face posibile aceste corecţii chirurgicale tardive.*

*Etiologia sa este multiplă:*

*A. secundară (malformaţii cardiace congenitale sau dobândite, colagenoze etc.);*

*B. idiopatică (hipertensiunea pulmonară idiopatică)*

*A. Din categoria pacienţilor cu malformaţii cardiace congenitale şi care dezvoltă hipertensiune pulmonară secundară deosebim trei categorii aparte:*

*1. Malformaţiile cardiace congenitale simple cu şunt stânga-dreapta care evoluează spre hipertensiune pulmonară (defect septal atrial, defect septal ventricular, canal arterial persistent etc.)*

*Deoarece nu există o reţea de cardiologie pediatrică, numeroşi copii rămân nediagnosticaţi şi nu sunt operaţi la timp, dezvoltând hipertensiune pulmonară.*

*Hipertensiunea pulmonară fixă, ireversibilă, face imposibilă corecţia chirurgicală a acestor copii.*

*Pentru a aprecia posibilitatea efectuării corecţiei chirurgicale la un copil cu malformaţie cardiacă congenitală şi hipertensiune pulmonară, aceşti copii trebuie testaţi invaziv, prin cateterism cardiac, pentru a aprecia rezistenţele lor pulmonare (test care se realizează în laboratoarele de angiografie specializate din ţară), utilizând vasodilatatoare de tipul oxidului nitric sau ilomedin. Ulterior, dacă testele arată că sunt încă operabili (rezistenţe vasculare pulmonare RVP, valori moderat crescute), necesită tratament vasodilatator pulmonar, în vederea scăderii rezistenţelor pulmonare, pentru a asigura postoperator o evoluţie bună. În perioada postoperatorie, unii dintre ei necesită continuarea terapiei vasodilatatoare pulmonare, în condiţiile în care rezistenţele pulmonare se menţin crescute pe o perioadă de timp. Medicamentele care există pe piaţa farmaceutică românească şi au proprietăţi vasodilatatoare pulmonare sunt: Sildenafilum şi Bosentanum. Terapia pregătitoare preoperatorie se administrează pe o perioadă de 2 - 3 luni, în timp ce în postoperator se menţine tratamentul maximum 6 luni - total 8 - 9 luni de terapie vasodilatatoare pre- şi postoperatorie, pentru a putea beneficia de tratament chirurgical în bune condiţii şi a fi complet vindecaţi la finele acestui tratament.*

*2. Malformaţii cardiace congenitale la care s-a instalat deja hipertensiunea pulmonară fixă, ireversibilă.*

*Pacienţii la care s-a instalat deja hipertensiunea pulmonară ireversibilă, cu rezistenţe vasculare pulmonare prohibitive, nereactive la testul vasodilatator, pacienţi cianotici, cu şunt dreapta-stânga, cunoscuţi ca având sindromul Eisenmenger, sunt pacienţi care au două opţiuni terapeutice: transplantul cord-plămân (intervenţie care nu se practică în România încă, este extrem de costisitoare şi leagă practic pacientul de spital asigurând o supravieţuire în medie de 10 ani, conform datelor din literatură) şi terapia vasodilatatoare care ameliorează condiţiile de viaţă şi asigură o supravieţuire de aproximativ 20 - 30 de ani fără intervenţii invazive.*

*3. O a treia categorie de pacienţi o constituie copiii cu malformaţii cardiace congenitale complexe: transpoziţia de mari vase, trunchiul arterial comun şi cei cu fiziologie a malformaţiilor cardiace tip ventricul unic, anastomoze cavo-pulmonare. Această categorie abia începe să devină o problemă, în condiţiile în care în România asemenea operaţii de corecţie a acestor leziuni se fac de cel mult 5 - 6 ani. În următorii ani ne vom confrunta cu problemele ridicate de aceşti pacienţi, atât în patologia pediatrică, dar mai ales în cea a adultului (pentru că aceşti copii operaţi pentru malformaţii cardiace congenitale complexe vor deveni adolescenţi sau adulţi cu necesităţi particulare de îngrijire, dar mai ales de urmărire).*

*4. Pacienţii cu hipertensiune pulmonară idiopatică sunt mult mai rari în perioada copilăriei decât la vârsta adultă. Evoluţia şi prognosticul lor este mult mai sever decât al pacienţilor cu sindrom Eisenmenger; necesită terapie continuă, iar speranţa de viaţă este sub 2 ani.*

***SILDENAFILUM ŞI BOSENTANUM***

*A. PENTRU COPII:*

*CRITERII DE INCLUDERE ŞI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI*

*- Grupa de vârstă 0 - 18 ani;*

*- malformaţii cardiace congenitale cu şunt stânga-dreapta care evoluează spre hipertensiune pulmonară cu rezistenţe pulmonare vasculare crescute, reactive la testul vasodilatator;*

*- sindrom Eisenmenger;*

*- malformaţiile cardiace congenitale complexe de tip ventricul unic şi anastomozele cavo-pulmonare, cu creşterea presiunii în circulaţia pulmonară;*

*- hipertensiunea pulmonară idiopatică;*

*- necesitatea dispensarizării acestor pacienţi.*

*- TRATAMENTUL CU SILDENAFILUM:*

*- Iniţierea tratamentului: urmărirea funcţiei renale, a celei hepatice, testul de mers de 6 minute (la pacienţii care se pretează la efectuarea acestui test având în vedere grupa de vârstă, afecţiunea cardiacă), examen fund de ochi pentru depistarea retinitei pigmentare (administrat cu precauţie).*

*- Pacienţii sunt reevaluaţi lunar din punct de vedere clinic, biologic, ecocardiografic şi terapeutic în vederea creşterii progresive a dozei de Sildenafilum şi pentru depistarea eventualelor efecte adverse.*

*- După 2 - 3 luni de tratament se repetă explorarea hemodinamică invazivă în vederea determinării rezistenţelor vasculare pulmonare şi stabilirii indicaţiei de corecţie chirurgicală.*

*- La pacienţii cu indicaţie de corecţie chirurgicală se va continua în perioada postoperatorie tratamentul cu Sildenafilum timp de 6 luni, după care pacientul se reexplorează hemodinamic. În cazul în care rezistenţele vasculare pulmonare sunt normale, se va sista tratamentul. Persistenţa RVP crescute impune continuarea tratamentului vasodilatator pulmonar pe toată durata vieţii.*

*- TRATAMENT CU BOSENTANUM:*

*- Iniţierea tratamentului cu Bosentanum: doza terapeutică în funcţie de greutatea corporală, se va administra în două prize;*

*- Evaluarea periodică clinică, biologică, ecocardiografică: se urmăresc probele hepatice (hepatotoxicitatea - efectul advers cel mai frecvent raportat), hemoglobina, hematocrit.*

*DURATA TRATAMENTULUI ŞI DOZELE TERAPEUTICE:*

*- Tratamentul cu Sildenafilum:*

*- Durata tratamentului preoperator în vederea pregătirii patului vascular pulmonar: 2 - 3 luni, urmat de explorare hemodinamică invazivă. Doza iniţială este de 0,25 mg/kg/doză în 4 prize, cu creşterea progresivă a dozei la 0,5 mg/kc/doză şi ulterior la 1 mg/kg/doză în 4 prize.*

*- La pacienţii cu indicaţie de corecţie chirurgicală se va continua tratamentul cu Sildenafilum în medie 6 luni postoperator, cu repetarea explorării hemodinamice invazive, doza de administrare fiind de 1 mg/kg/doză în 4 prize. Dacă la 6 luni postoperator RVP determinate invaziv sunt normale se va sista tratamentul. Dacă leziunile vasculare pulmonare progresează în pofida tratamentului chirurgical şi vasodilatator pulmonar (după cele 6 luni de tratament postoperator), pacientul necesită tratament vasodilatator pulmonar (Bosentanum) pe toată durata vieţii.*

*- Tratamentul cu Bosentanum:*

*- La pacienţii cu malformaţii cardiace congenitale şi hipertensiune pulmonară secundară, durata tratamentului este în funcţie de reactivitatea patului vascular pulmonar, în medie între 9 - 12 luni.*

*- La pacienţii cu malformaţii cardiace congenitale şi hipertensiune pulmonară secundară, la care, după tratamentul vasodilatator pulmonar în vederea pregătirii patului vascular pulmonar, rezistenţele vasculare pulmonare sunt crescute, contraindicând corecţia chirurgicală - tratament pe toată durata vieţii.*

*- La pacienţii la care postoperator rezistenţele vasculare pulmonare se menţin crescute, se va continua tratamentul pe toată durata vieţii - terapie vasodilatatoare pulmonară unică sau asociată.*

*- La pacienţii cu sindrom Eisenmenger şi hipertensiune pulmonară idiopatică tratamentul se va administra pe toată durata vieţii.*

*- Având în vedere grupa de vârstă pediatrică, administrarea Bosentanumului se face raportat la greutatea corporală. La pacienţii cu greutate sub 20 kg doza este de 31,25 mg în 2 prize; între 20 - 40 kg doza este de 62,5 mg în 2 prize; la copiii cu greutate peste 40 kg doza este de 125 mg în 2 prize.*

*- La pacienţii cu rezistenţe vasculare pulmonare prohibitive se va continua tratamentul vasodilatator pulmonar pe toată durata vieţii.*

*CONTRAINDICAŢII ALE TRATAMENTULUI VASODILATATOR PULMONAR:*

*- hipersensibilitate la unul dintre componentele produsului;*

*- sarcină;*

*- administrarea concomitentă cu ciclosporină (Bosentanum);*

*- insuficienţă hepatică (Bosentanum);*

*- boala pulmonară veno-ocluzivă*

*ADMINISTRARE CU PRECAUŢIE A TRATAMENTULUI VASODILATATOR PULMONAR:*

*- hipertensiune arterială sistemică;*

*- retinită pigmentară (Sildenafilum);*

*- ischemie miocardică, aritmii;*

*- malformaţii ale penisului sau patologii care predispun la priapism (leucemie, mielom multiplu, siclemie) (Sildenafilum);*

*- administrare concomitentă de nitraţi, vasodilatatoare sistemice*

*MEDICI PRESCRIPTORI:*

*Prescrierea medicaţiei, precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii din unităţile sanitare care derulează*

*Programul naţional de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.*

*B. PENTRU ADULŢI:*

*CRITERII DE INCLUDERE*

*Vor fi eligibile pentru program următoarele categorii de bolnavi cu HTAP:*

*1. idiopatică/familială;*

*2. asociată cu colagenoze;*

*3. asociată cu defecte cardiace cu şunt stânga-dreapta de tipul defect septal ventricular (DSV), defect septal atrial (DSA), canal arterial persistent (PCA).*

*- Condiţii suplimentare obligatorii faţă de bolnavii din lista de mai sus:*

*1. vârsta între 18 şi 70 de ani;*

*2. pacienţi cu HTAP aflaţi în clasa funcţională II - IV NYHA;*

*3. pacienţii la care cateterismul cardiac drept evidenţiază o PAPm > 35 mmHg şi PAPs > 45 mmHg, presiune capilară pulmonară < 15 mmHg;*

*4. pacienţii a căror distanţă la testul de mers de 6 minute efectuat iniţial este > 100 metri şi < 450 metri;*

*5. pacienţii trebuie să fie incluşi în Registrul naţional de hipertensiune arterială pulmonară.*

*CRITERII DE EXCLUDERE:*

*- pacienţii cu HTAP secundară unor entităţi nespecificate în criteriile de includere şi în indicaţiile ghidului de tratament;*

*- pacienţii cu boli cardiace congenitale altele decât cele precizate la criteriile de includere;*

*- pacienţii cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoţesc de hipertensiune venoasă pulmonară;*

*- pacienţi care prezintă patologii asociate severe, cu speranţa de supravieţuire mică (neoplasme, insuficienţă renală cronică severă, insuficienţă hepatică severă);*

*- pacienţii care prezintă contraindicaţii legate de medicamentele vasodilatatoare utilizate;*

*- pacienţii cu alergie sau intoleranţă cunoscută la medicamentele vasodilatatoare utilizate.*

*DURATA TRATAMENTULUI*

*Tratamentul se administrează pe termen nelimitat, pe toată durata vieţii pacientului sau până la îndeplinirea condiţiilor de întrerupere a tratamentului.*

*MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM*

*Pacient, 20 mg x 3/zi*

*CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM:*

*a) Iniţierea tratamentului cu Sildenafilum*

*Tratamentul cu Sildenafilum se iniţiază în doze terapeutice (pacient adult, 20 mg x 3/zi), fără creştere progresivă a dozelor. Tratamentul cu Sildenafilum nu necesită monitorizare biologică.*

*b) Creşterea dozelor de Sildenafilum cu 33% (pacient adult, 20 mg x 4/zi) în cazul absenţei ameliorării sau agravării clinice*

*c) Terapie asociată cu Bosentanum, în cazul absenţei ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Sildenafilum*

*d) Oprirea tratamentului cu Sildenafilum:*

*(i) decesul pacientului;*

*(ii) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Sildenafilum, contrar indicaţiei medicale;*

*(iii) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Sildenafilum în cazul intoleranţei la tratament*

*MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU BOSENTANUM*

*pacient adult, 125 mg x 2/zi*

*CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU BOSENTANUM*

*Iniţierea tratamentului cu Bosentanum*

*Tratamentul cu Bosentanum se iniţiază în doze de 50% (la adult 62,5 mg de 2 ori pe zi la interval de 12 ore) faţă de doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată, pentru o perioadă de o lună, cu monitorizarea valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT). În cazul toleranţei hepatice bune se creşte doza de Bosentanum la doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată (adult 125 mg de 2 ori pe zi, la interval de 12 ore). Determinarea transaminazelor hepatice se va face la fiecare 2 săptămâni pentru primele 6 săptămâni şi ulterior o dată pe lună pe toată durata tratamentului cu Bosentanum.*

*Bosentanum şi funcţia hepatică*

*(i) Reducerea dozelor administrate de Bosentanum cu 50% - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 3 şi 5 ori faţă de valoarea maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT şi ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reveni la doza iniţială de administrare a Bosentanum.*

*(ii) Întreruperea temporară a administrării Bosentanum - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 5 şi 8 ori faţă de maxima normală a testului; se monitorizează apoi ALAT şi ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reintroduce progresiv tratamentul cu Bosentanum.*

*(iii) Întreruperea definitivă a administrării Bosentanum - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) la peste 8 ori faţă de maximă normală a testului.*

*Terapie asociată cu Sildenafilum, în cazul absenţei ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Bosentanum.*

*Oprirea tratamentului cu Bosentanum:*

*(i) decesul pacientului;*

*(ii) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Bosentanum, contrar indicaţiei medicale;*

*(iii) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bosentanum în cazul intoleranţei la tratament;*

*(iv) nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Bosentanum datorită unui posibil efect de rebound. Se recomandă reducerea treptată a dozelor într-un interval de 3 - 7 zile.*

*MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM ŞI BOSENTANUM ÎN ASOCIERE*

*Pacient adult: Sildenafilum 20 mg x 3/zi şi Bosentanum 125 mg x 2/zi*

*CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM ŞI BOSENTANUM*

*Iniţierea tratamentului cu Bosentanum*

*Tratamentul cu Bosentanum se iniţiază în doze de 50% (la adult 62,5 mg de două ori pe zi la interval de 12 ore) faţă de doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată, pentru o perioadă de o lună, cu monitorizarea valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT). În cazul toleranţei hepatice bune se creşte doza de Bosentanum la doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată (adult 125 mg de două ori pe zi, la interval de 12 ore). Determinarea transaminazelor hepatice se va face la fiecare două săptămâni pentru primele 6 săptămâni şi ulterior o dată pe lună pe toată durata tratamentului cu Bosentanum.*

*Bosentanum şi funcţia hepatică*

*(i) Reducerea dozelor administrate de Bosentanum cu 50% - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 3 şi 5 ori faţă de valoarea maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT şi ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reveni la doza iniţială de administrare a Bosentanum.*

*(ii) Întreruperea temporară a administrării Bosentanum - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 5 şi 8 ori faţă de maxima normală a testului; se monitorizează apoi ALAT şi ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reintroduce progresiv tratamentul cu Bosentanum.*

*(iii) Întreruperea definitivă a administrării Bosentanum - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) la peste 8 ori faţă de maxima normală a testului.*

*Oprirea tratamentului Bosentanum*

*(i) decesul pacientului;*

*(ii) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Bosentanum, contrar indicaţiei medicale;*

*(iii) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bosentanum în cazul intoleranţei la tratament sau rezoluţia criteriilor de indicaţie a tratamentului;*

*(iv) Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Bosentanum datorită unui posibil efect de rebound. Se recomandă reducerea treptată a dozelor într-un interval de 3 - 7 zile.*

*Iniţierea tratamentului cu Sildenafilum*

*Tratamentul cu Sildenafilum se iniţiază în doze terapeutice (pacient adult, 20 mg x 3/zi), fără creştere progresivă a dozelor. Tratamentul cu Sildenafilum nu necesită monitorizare biologică.*

*Creşterea dozelor de Sildenafilum cu 33% (pacient adult, 20 mg x 4/zi) în cazul absenţei ameliorării sau agravării clinice*

*Terapie asociată cu Bosentanum, în cazul absenţei ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Sildenafilum*

*Oprirea tratamentului cu Sildenafilum:*

*(i) decesul pacientului;*

*(ii) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Sildenafilum, contrar indicaţiei medicale;*

*(iii) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Sildenafilum în cazul intoleranţei la tratament.*

*MEDICI PRESCRIPTORI*

*Prescrierea medicaţiei, precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii din unităţile sanitare care derulează Programul naţional de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.*

***AMBRISENTANUM***

***Indicaţii terapeutice:***

*1. tratamentul pacienţilor adulţi cu hipertensiune arterială pulmonară (HTAP), clasele funcţionale II şi III - conform clasificării OMS, pentru a ameliora capacitatea de efort*

*2. HTAP idiopatică*

*3. HTAP asociată bolilor de ţesut conjunctiv*

***Criterii de includere:*** *pacienţi cu HTAP idiopatică, HTAP clasa funcţională II şi III (clasificarea OMS), HTAP asociată bolilor de ţesut conjunctiv.*

***Criterii de excludere:*** *hipersensibilitate la substanţa activă, la soia sau oricare dintre excipienţi, sarcină, femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficace, femei care alăptează, insuficienţă hepatică severă (cu sau fără ciroză), valorile iniţiale ale transaminazelor hepatice [aspartat-aminotransferaza (AST) şi/sau alaninaminotransferaza (ALT)] > 3 x LSN, fibroză pulmonară idiopatică (FPI), cu sau fără hipertensiune pulmonară secundară.*

***Doze:***

*HTAP idiopatică - 5 mg o dată pe zi.*

*HTAP, clasele funcţionale II şi III - conform clasificării OMS - 5 mg o dată pe zi. La pacienţii cu simptome de clasă funcţională III a fost observată o eficacitate suplimentară în cazul administrării de ambrisentan 10 mg, observându-se totuşi o creştere a edemelor periferice.*

*HTAP asociată bolilor de ţesut conjunctiv - 5 mg o dată pe zi. Pentru o eficacitate optimă, pacienţii cu HTAP asociată bolilor de ţesut conjunctiv pot necesita ambrisentan 10 mg. Înainte să poată fi luată în considerare o creştere a dozei la 10 mg ambrisentan la aceşti pacienţi,*

*Tratamentul trebuie evaluat la 3 - 4 luni după iniţiere. Dacă pacientul atinge obiectivele terapeutice stabilite, tratamentul se continuă concomitent cu urmărirea atât a eficacităţii, cât şi pentru surprinderea apariţiei exacerbărilor*

***Prescriptori:*** *Prescrierea medicaţiei, precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii din unităţile sanitare care derulează Programul naţional de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.*

***MACITENTANUM***

***Indicaţii terapeutice***

*În monoterapie sau în asociere pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu hipertensiune arterială pulmonară aflaţi în clasa funcţională II sau III OMS*

***Diagnostic***

*Pacienţii diagnosticaţi cu hipertensiune arterială pulmonară conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Cardiologie în 2015 ceea ce presupune efectuarea unor investigaţii paraclinice obligatorii, necesare indicaţiei terapeutice, reprezentate de:*

*1. radiografie toracică standard;*

*2. EKG;*

*3. ecografie cardiacă transtoracică;*

*4. cateterism cardiac drept (recomandabil cu test vasodilatator - de preferat cu NO inhalator) cu măsurarea valorilor presionale (pulmonare - în special PAPm, capilară), debit şi rezistenţe vasculare pulmonare;*

*5. explorare funcţională respiratorie (recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DLCO);*

*6. tomografie computerizată torace cu substanţă de contrast cu cupe fine pentru selecţia pacienţilor cu HTP cronică postembolică şi a posibilei indicaţii de trombendarterectomie;*

*7. test de mers 6 minute;*

*8. SaO2 în repaus şi la efort;*

*9. Acolo unde există posibilitatea, se recomandă efectuarea de testare cardiopulmonară de efort şi testare BNP/NTproBNP.*

*Investigaţii necesare stabilirii etiologiei hipertensiunii pulmonare, cuprinzând probe imunologice, de evaluare a coagulabilităţii, serologii virale etc.*

***Criterii de includere:***

*1. HTAP idiopatică/familială*

*2. HTAP asociată cu colagenoze (sclerodermie, lupus eritematos diseminat, poliartrită reumatoidă, boală mixtă de ţesut conjunctiv, sindrom Sjogren)*

*3. HTAP asociată cu defecte cardiace cu şunt stânga-dreapta de tipul defect septal ventricular, defect septal atrial, canal arterial persistent, cât şi formă severă de evoluţie a acestora către sindrom Eisenmenger.*

***Criterii de excludere:***

*1. Pacienţii cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoţesc de hipertensiune venoasă pulmonară (Grup II Nice 2013)*

*2. Pacienţii cu boli pulmonare cronice severe, însoţite de insuficienţă respiratorie cronică (Grup III Nice 2013)*

*3. Contraindicaţii la Macitentanum*

*4. Alergie sau intoleranţă la Macitentanum*

***Tratament:***

***Doze:*** *Tratamentul cu Macitentanum se iniţiază în doze de 10 mg p.o. o dată pe zi.*

***Durata:*** *Tratamentul se administrează pe termen nelimitat, pe toată durata vieţii pacientului sau până la îndeplinirea condiţiilor de oprire a tratamentului.*

***Monitorizarea tratamentului:***

*Este de dorit dozarea lunară a transaminazelor (TGO, TGP). În cazul absenţei ameliorării sau a agravării clinice sub monoterapie cu Macitentanum, se poate face asociere cu Sildenafilum.*

***Oprirea tratamentului cu Macitentanum***

*a) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Macitentanum, contrar indicaţiei medicale;*

*b) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Macitentanum în cazul intoleranţei la tratament sau complianţei foarte scăzute*

*Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Macitentanum datorită unui posibil efect de rebound.*

***Contraindicaţii***

*- hipersensibilitate la Macitentanum;*

*- sarcină - datorită efectelor teratogene, astfel la femeile aflate la vârsta fertilă se recomandă folosirea unei metode de contracepţie cu index Pearl < 1;*

*- alăptare;*

*- pacienţi cu insuficienţă hepatică severă (cu sau fără ciroză);*

*- valori iniţiale ale aminotransferazelor hepatice AST şi/sau ALT > 3 x limita superioară a valorilor normale*

***Prescriptori***

*Prescrierea medicaţiei, precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii din unităţile sanitare care derulează Programul naţional de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.*

***RIOCIGUAT***

***Indicaţii terapeutice***

*În monoterapie sau în combinaţie cu antagonişti ai receptorilor pentru endotelină pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu hipertensiune arterială pulmonară aflaţi în clasa funcţională II sau III OMS şi la pacienţii adulţi cu hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică*

***Diagnostic***

*Pacienţii diagnosticaţi cu hipertensiune arterială pulmonară conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Cardiologie în 2015, ceea ce presupune efectuarea unor investigaţii paraclinice obligatorii, necesare indicaţiei terapeutice, reprezentate de:*

*1. radiografie toracică standard;*

*2. EKG;*

*3. ecografie cardiacă transtoracică;*

*4. cateterism cardiac drept (recomandabil cu test vasodilatator - de preferat cu NO inhalator), cu măsurarea valorilor presionale (pulmonare - în special PAPm, capilară), debit şi rezistenţe vasculare pulmonare;*

*5. explorare funcţională respiratorie (recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DLCO);*

*6. tomografie computerizată torace cu substanţă de contrast cu cupe fine pentru selecţia pacienţilor cu HTP Cronică Postembolică şi a posibilei indicaţii de trombendarterectomie;*

*7. test de mers 6 minute;*

*8. SaO2 în repaus şi la efort;*

*9. Acolo unde există posibilitatea, se recomandă efectuarea de testare cardiopulmonară de efort şi testare BNP/NTproBNP;*

*10. Investigaţii necesare stabilirii etiologiei hipertensiunii pulmonare, cuprinzând probe imunologice, de evaluare a coagulabilităţii, serologii virale etc.*

***Criterii de includere:***

*1. HTAP idiopatică/familială*

*2. HTAP asociată cu colagenoze (sclerodermie, lupus eritematos diseminat, poliartrită reumatoidă, boală mixtă de ţesut conjunctiv, sindrom Sjogren)*

*3. Hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică inoperabilă*

*4. Hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică persistentă sau recurentă după tratament chirurgical*

***Criterii de excludere:***

*1. Pacienţii cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoţesc de hipertensiune venoasă pulmonară (Grup II Nice 2013)*

*2. Pacienţii cu boli pulmonare cronice severe, însoţite de insuficienţă respiratorie cronică (Grup III Nice 2013)*

*3. Contraindicaţii la Riociguat*

*4. Alergie sau intoleranţă la Riociguat*

*5. Pacienţi cu tensiunea arterială sistolică < 96 mmHg la începerea tratamentului*

***Tratament:***

***Doze şi monitorizarea tratamentului***

***1. Iniţierea tratamentului cu Riociguat***

*a) Tratamentul cu Riociguat se iniţiază în doze de 1 mg x 3 pe zi, ulterior cu creştere progresivă lentă, cu 0,5 mg x 3/zi la fiecare două săptămâni, cu monitorizarea atentă a tensiunii arteriale sistemice, TAS >/= 95 mmHg şi absenţa semnelor sau simptomele compatibile cu hipotensiunea arterială.*

*b) Doza terapeutică ţintă este 2,5 mg x 3/zi (doza maximă), efecte benefice fiind observate de la 1,5 mg x 3/zi.*

*c) În orice moment al fazei de iniţiere dacă se constată TAS < 95 mmHg ori semne sau simptome de hipotensiune arterială sistemică, doza trebuie scăzută cu 0,5 mg x 3/zi.*

***2. Doza de întreţinere cu Riociguat***

*a) Doza de întreţinere reprezintă doza maximă tolerată de pacient, nu mai mare de 2,5 mg x 3/zi.*

*b) Pe toată durata tratamentului cu Riociguat, dacă se constată TAS < 95 mmHg ori semne sau simptome de hipotensiune arterială sistemică, doza trebuie scăzută cu 0,5 mg x 3/zi.*

*c) Dacă tratamentul cu Riociguat este întrerupt pe o durată de timp mai mare de 3 zile, reluarea se va face progresiv, conform schemei de iniţiere, până la doza maxim tolerată.*

***Oprirea tratamentului cu Riociguat***

*a) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Riociguat, contrar indicaţiei medicale;*

*b) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Riociguat în cazul intoleranţei la tratament sau complianţei foarte scăzute*

*Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Riociguat datorită unui posibil efect de rebound.*

***Contraindicaţii***

*- ciroza hepatică Child Pugh C;*

*- insuficienţă renală cu clearance la creatinină < 30 ml/h;*

*- tratament cu inhibitori de fosfodiesterază 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil);*

*- boala veno-ocluzivă;*

*- hemoptizii masive în antecedente;*

*- sarcină - datorită efectelor teratogene, astfel la femeile aflate la vârstă fertilă se recomandă folosirea unei metode de contracepţie cu index Pearl < 1.*

*- hipersensibilitate la Rociguat;*

*- administrarea concomitentă cu nitraţi sau cu donori de oxid nitric (cum este nitratul de amil) în orice formă, inclusiv droguri recreaţionale*

***Prescriptori***

*Prescrierea medicaţiei, precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii din unităţile sanitare care derulează Programul naţional de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.*

**#B**

**DCI: DERMATOCORTICOIZI**

**1. Introducere**

- dermatocorticoizii reprezintă cea mai utilizată clasă de medicamente în dermatologie fiind indicaţi în majoritatea dermatozelor inflamatorii acute, subacute sau cronice.

- dermatocorticoizii sunt glucocorticoizi formulaţi farmacologic pentru administrare topică. Au în comun structura cortizolului. Anumite modificări structurale aduse moleculei de cortizol determină apariţia unui efect terapeutic antiinflamator.

- testul de vasoconstricţie permite clasificarea dermatocorticoizilor în funcţie de potenţă [1]

- dezvoltarea industriei farmaceutice a condus la apariţia a numeroase preparate cortizonice de uz topic, diferite atât ca potenţă (patru clase de potenţă) cât şi ca formă de prezentare (soluţie, cremă, unguent). Accesibilitatea nelimitată de prescripţia dermatologică şi efectele imediate spectaculoase au determinat utilizarea abuzivă, nejudicioasă, mai ales a dermatocorticoizilor superpotenţi. Pe termen lung consecinţele acestei abordări terapeutice s-au dovedit defavorabile prin reacţiile adverse locale şi/sau sistemice ale topicelor cortizonice (ex. atrofie, telangiectazii).

- diversitatea dermatocorticoizilor comercializaţi la ora actuală precum şi riscurile majore pe care le implică folosirea lor neadecvată fac necesară stabilirea unor principii generale de utilizare a acestei clase de medicamente.

- prezentul ghid are la bază "Consensul naţional privind utilizarea dermatocorticoizilor" elaborat de liderii de opinie ai dermatologiei româneşti [2]

**2. Clasificarea dermatocorticoizilor** (după Societatea Română de Dermatologie)

- clasa I - dermatocorticoizi cu potenţă scăzută

- hidrocortizon acetat

- clasa II - dermatocorticoizi cu potenţă medie

- flumetazon pivalat

- fluocortolon caproat

- triamcinolon acetonid

- clasa III - dermatocorticoizi cu potenţă mare

- fluocinolon acetonid

- halometazon monohidrat

- budesonid

- betametazon dipropionat

- hidrocortizon butirat

- fluticazon propionat

- metilprednisolon aceponat

- mometazon furoat

- clasa IV - dermatocorticoizi superpotenţi

- clobetazol propionat

**3. Dermatocorticoizi cu potenţă scăzută (clasa I)**

- indicaţi în tratamentul afectărilor cutanate cu componentă inflamatorie discretă, pentru aplicaţii pe zone extrem de sensibile sau pe suprafeţe corporale întinse.

- reacţiile adverse sunt minore dar şi efectul lor terapeutic este modest.

**4. Dermatocorticoizi cu potenţă medie (clasa II)**

- sunt reprezentaţi în principal de substanţe cu moleculă fluorurată.

- diferenţa de potenţă semnificativă între topicele cortizonice de clasă III şi II le face pe acestea din urmă inferioare din punct de vedere al eficacităţii terapeutice, în condiţiile în care prezenţa atomilor de fluor determină frecvent reacţii adverse locale ireversibile [3], [4].

**5. Dermatocorticoizi cu potenţă mare (clasa III)**

- reprezintă indicaţia de elecţie în tratamentul majorităţii dermatozelor inflamatorii.

- pot fi utilizaţi în monoterapie, chiar de la debutul tratamentului sau în continuarea aplicaţiilor de dermatocorticoizi superpotenţi.

- este recomandată folosirea preparatelor de clasă III fără moleculă fluorurată (mometazon furoat, metilprednisolon aceponat, hidrocortizon butirat) care prezintă reacţii adverse minime.

- raportul eficienţă/reacţii adverse este maxim în cazul dermatocorticoizilor de nouă generaţie (mometazon furoat, fluticazon propionat, metilprednisolon aceponat)

**6. Dermatocorticoizi superpotenţi (clasa IV)**

- se administrează de către medicul de specialitate dermato-venerologie în tratamentul dermatozelor severe doar pe perioade foarte scurte de timp (maxim 10 zile, pe suprafeţe corporale relativ reduse şi în special pentru zonele recalcitrante la terapie).

- după amorsarea efectelor inflamatorii iniţiale este recomandabilă folosirea dermatocorticoizilor nefluoruraţi de potenţă III sau I pentru evitarea apariţiei reacţiilor adverse.

- utilizarea îndelungată, pe suprafeţe corporale întinse a dermatocorticoizilor superpotenţi determină efecte secundare negative importante, atât sistemice (secundare absorbţiei transcutanate: supresia glandelor suprarenale, depresia imunitară, afectarea oculară, încetinirea creşterii şi favorizarea infecţiilor secundare), cât şi cutanate (atrofie, vergeturi, telangiectazii, acnee, foliculite). Acestea din urmă, adesea ireversibile, sunt din ce în ce mai des întâlnite, deoarece pacienţii nu sunt corect informaţi sau achiziţionează preparatele fără prescripţie medicală.

- pacienţii trebuie să fie corect informaţi despre riscurile aplicării abuzive ale acestor medicamente.

**7. Selecţia dermatocorticoidului**

- alegerea vehiculului

- unguentul - eficacitate mare, se administrează pentru tratamentul leziunilor cronice (hiperkeratozice, lichenificate, fisurate). Greu acceptat cosmetic.

- crema - se administrează pentru tratamentul leziunilor subacute şi acute. Este acceptată cosmetic. Are în compoziţie conservanţi posibil sensibilizanţi.

- loţiunea, spray-ul, gelul - acceptabilitate cosmetică maximă, indicate pentru tratamentul leziunilor acute şi al zonelor păroase. Conţin alcool sau propilen glicol care pot determina senzaţie de arsură la aplicare.

- tipul leziunii

- leziuni acute, tegumente subţiri - se preferă dermatocorticoizi nefluoruraţi clasa (III)

- leziuni cronice, tegumente groase - se preferă dermatocorticoizi clasa III eventual IV

- tegumentele sensibile (faţă, pliuri) necesită administrarea de dermatocorticoizi cu profil de siguranţă ridicat (clasa III nefluoruraţi)

**8. Administrarea dermatocorticoidului**

- dermatocorticoidul se administrează topic singur şi nu în combinaţie cu un alt preparat cortizonic (pe o reţetă nu se pot afla 2 preparate cortizonice de clasă III fără moleculă fluorurată)

- cantitatea de dermatocorticoid administrată este în conformitate cu sistemul "unităţii falangiene") - Anexă

- suprafaţa maximă pe care poate fi administrat dermatocorticoidul este de 30%.

ANEXA 1

Sistemul unităţii falangiene

O unitate falangiană echivalează cu aproximativ 2,5 cm sau 0,5 g de preparat topic (cremă sau unguent). Pentru tratamentul corect se recomandă următoarele cantităţi, suficiente pentru acoperirea diferitelor regiuni ale corpului.

regiunea 3 - 6 luni 1 - 2 ani 3 - 5 ani 6 - 10 ani

adult

fată şi gât 1 FTU 1,5 FTU 1,5 FTU 2 FTU 2,5 FTU

torace anterior 1 FTU 2 FTU 3 FTU 3,5 FTU 7 FTU

torace posterior 1,5 FTU 3 FTU 3,5 FTU 5 FTU 7 FTU

(+ fese)

membru superior 1 FTU 1,5 FTU 2 FTU 2,5 FTU 3 FTU

- mână 1 FTU

membru inferior 1,5 FTU 2 FTU 3 FTU 4,5 FTU 6 FTU

- picior 2 FTU

N.B.

Cantitatea maximă de dermatocorticoizi administrată corect - 30% din suprafaţa corporală - este de 2 tuburi de medicament săptămânal.

**#M6**

***DCI: CABERGOLINUM***

***I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU CABERGOLINUM***

***1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratamentul cu cabergolinum***

*A. Pacienţi cu prolactinoame certificate prin următoarele două criterii: adenoame hipofizare documentate CT sau RMN, fără sindrom de compresiune optochiasmatică şi valori ale prolactinei serice >/= 100 ng/ml sau de > 4 x valoarea sup. a normalului pentru sex.*

*B. Pacienţi cu prolactinoame* ***rezistente la tratamentul cu bromocriptină*** *- rezistenţa fiind definită ca lipsa normalizării valorilor prolactinei şi/sau lipsa scăderii diametrului tumoral sub tratament cu bromocriptină în doze de maxim 20 mg/zi, administrate timp de 6 luni.*

*C. Pacienţi cu prolactinoame care au dovedit intoleranţă (datorită reacţiilor adverse) la terapia cu bromocriptină.*

*D. Pacienţi cu prolactinoame operate, în condiţiile persistenţei unui rest tumoral funcţional.*

*E. Adenoamele cu secreţie mixtă de GH şi prolactină, dovedită prin imunohistochimie sau prin valori crescute ale prolactinei serice preoperator.*

*F. Pacienţi cu acromegalie care nu răspund la dozele maxime de analogi de somatostatin, ca terapie adjuvantă la aceştia.*

*G. Pacienţi cu sindrom de tijă hipofizară şi hiperprolactinemie, determinate de procese expansive (tumorale, infiltrative, vasculare) în regiunea hipotalamo-hipofizară sau postchirurgical sau posttraumatic.*

***2. Parametri de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu cabergolină (evaluări nu mai vechi de 6 luni):***

*A. Caracteristici clinice prolactinom (manifestări de hipogonadism, eventuale semne de compresie tumorală sau de insuficienţă hipofizară), certificate obligatoriu de următoarele două criterii:*

*a. Valori ale prolactinei serice bazale >/= 100 ng/ml sau valori ale prolactinei serice mai mari decât limita superioară a laboratorului dar mai mici de 100 ng/ml, cu excluderea altor cauze de hiperprolactinemie funcţională:*

*- excluderea unei sarcini în evoluţie: anamneză, test de sarcină/dozarea hCG*

*- medicamentoasă - prin anamneză completă; întreruperea administrării medicaţiei timp de 72 ore ar trebui să se asocieze cu normalizarea valorilor PRL*

*- insuficienţa tiroidiană sau sindromul ovarelor polichistice (prin dozări hormonale specifice);*

*- insuficienţa hepatică sau renală severe;*

*- excluderea prezenţei macroprolactinei (dozare PRL după prealabila precipitare cu polietilenglicol);*

*b. Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau MRI, pentru localizare, raporturi cu structurile învecinate, dimensiuni: diametre.*

*B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicaţiilor (susţinute prin documente anexate), a terapiei urmate şi a contraindicaţiilor pentru alte terapii (susţinute prin documente anexate).*

***3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru iniţierea tratamentului cu cabergolinum:***

*- Biochimie generală: glicemie, profil lipidic, transaminaze, uree, creatinină*

*- Dozări hormonale: gonadotropi + Estradiol (sex feminin) sau gonadotropi + Testosteron 8 - 9 a.m. (sex masculin).*

*- Ecografie utero-ovariană cu sondă endovaginală/transabdominală (în funcţie de caz) la femeile de vârstă fertilă pentru aprecierea statusului reproductiv.*

*- În cazul macroprolactinoamelor şi:*

*- GH bazal sau IGF1, cortizol plasmatic bazal 8 - 9 a.m., fT4, TSH*

*- Ex. oftalmologic: ex. FO, câmp vizual - În cazul sd. de compresiune optochiasmatică tratamentul de primă intenţie este cel chirurgical, cu excepţia modificărilor minime de câmp vizual.*

*- Ecografie cardiacă pentru excluderea valvulopatiei.*

***II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL TRATAMENTULUI CU CABERGOLINUM***

*Pacienţii eligibili vor fi prioritizaţi în funcţie de vârstă (având prioritate cei tineri) şi de:*

*a) dimensiunile adenomului şi eventuala extensie extraselară, cu excepţia sd. de compresiune optochiasmatică (apreciate prin CT sau RMN şi examen oftalmologic).*

*b) existenţa insuficienţei hipofizare asociate;*

*c) dorinţa de concepţie în cazul pacientelor de vârstă reproductivă.*

***III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU PROLACTINOM ÎN TRATAMENT CU CABERGOLINUM***

*Tratamentul cu cabergolinum se va administra pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu cabergolinum (a se vedea punctul I.1).*

*Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.*

*Acest preparat se administrează pe cale orală în două prize pe săptămână, la interval de 3 zile, cu creşterea progresivă a dozelor până la obţinerea unui răspuns terapeutic adecvat sau până la apariţia reacţiilor de intoleranţă.*

*Doza iniţială este de 2 mg/săptămână, administrate în două prize la interval de 3 zile, urmând să se crească progresiv în funcţie de controlul simptomatologiei şi al secreţiei tumorale până la o doză maximă de 4 mg/săptămână administrată în două prize.*

*Durata tratamentului va fi de minim 2 ani în cazul răspunsului terapeutic adecvat.*

*Tratamentul cabergolinum poate fi întrerupt după minim 2 ani în care valorile prolactinei au fost în mod repetat normale cu condiţia ca examenul RMN să constate dispariţia prolactinomului sau persistenţa unui adenom hipofizar cu dimensiuni reduse cu > 50% faţă de cele iniţiale, dar constante la cel puţin 3 examene RMN/CT efectuate la intervale de 6 luni. După întreruperea tratamentului se va determina valoarea prolactinei la 3 luni, reapariţia valorilor patologice reprezentând indicaţie de reluare a tratamentului. Dacă valorile PRL se menţin în limite normale, se repetă peste alte 3 luni când se repetă şi imagistica hipotalamo-hipofizară, pentru confirmarea aspectului staţionar. Ulterior monitorizarea se va face anual sau la 2 ani.*

***IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENŢILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU CABERGOLINUM***

*Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor din programul terapeutic cu cabergolină vor fi efectuate de un* ***medic specialist endocrinolog****, numit mai jos* ***medic evaluator.***

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

*A. În primul an de tratament la 3, 6 şi 12 luni pentru stabilirea dozei eficace de terapie şi monitorizarea reacţiilor adverse la tratament.*

*Evaluările vor cuprinde evaluarea simptomatologiei, dozarea valorilor prolactinei şi în funcţie de caz a celorlalţi tropi hipofizari, ecografia utero-ovariană la femei şi dozarea testosteronului la bărbaţi, pentru aprecierea funcţiei reproductive.*

*Evaluarea imagistică se va face în funcţie de dimensiuni şi de prezenţa complicaţiilor neurooftalmice fie la interval de 6 luni, fie la interval de 1 an.*

*B. După stabilirea dozei de cabergolină care menţin în limite normale valorile prolactinei serice evaluările hormonale se pot face la intervale de 6 luni, iar cele imagistice la interval de 1 an (cu excepţia adenoamelor cu extensie extraselară care pot fi evaluate prin CT sau RMN la intervale de 6 luni).*

***2. Criterii de eficacitate terapeutică:***

*A. Criterii de control terapeutic optim:*

*- Simptomatologie controlată*

*- Valori normale ale prolactinei*

*- Scăderea dimensiunilor adenoamelor (diametrul maxim) cu peste 50% din dimensiunile iniţiale*

*B. Criterii de control terapeutic satisfăcător:*

*- Simptomatologie controlată*

*- Valori normale ale prolactinei*

*- Scăderea dimensiunilor adenoamelor (diametrul maxim) cu maxim 30% din dimensiunile iniţiale*

*C. Criterii de control terapeutic minim:*

*- Simptomatologie controlată*

*- Scăderea valorilor prolactinei dar fără normalizarea lor (cu menţinerea lor < 2 x normal)*

*- Dimensiuni constante sau în regresie ale adenomului hipofizar*

***3. Criterii de ineficienţă terapeutică:***

*- Menţinerea insuficienţei gonadice (clinic şi hormonal)*

*- Valori ale PRL > 2 x normal*

*- Dimensiuni constante sau evolutive ale adenomului hipofizar*

***V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU CABERGOLINUM***

*- Pacienţi cu prolactinoame care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică A, B sau C după o perioadă de tratament de 6 luni cu o doză maximă de 4 mg cabergolinum/săptămână;*

*- Adenoamele hipofizare cu secreţie mixtă de GH şi PRL care nu au răspuns prin normalizarea valorilor PRL după 6 luni de tratament cu cabergolină în doză maximă de 4 mg/săptămână;*

*- Sarcina apărută în timpul tratamentului, cu excepţia pacientelor cu macroprolactinoame la care tratamentul se va continua, putând fi opţional înlocuit cu Bromocriptina (conform Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2011)*

*- Apariţia reacţiilor adverse la tratament;*

*- Valvulopatiile moderate-severe constatate în timpul terapiei cu cabergolină;*

*- Complianţa scăzută la tratament şi monitorizare.*

***VI. PRESCRIPTORI***

*Iniţierea se face de către medicii endocrinologi, cu respectarea prevederilor prezentului protocol; continuarea se poate face de către medicii de familie, pe baza scrisorii medicale, pe durata recomandată de medicii endocrinologi.*

**#B**

**DCI: ESTRADIOLUM VALERAT + DIENOGEST/COMBINAŢII**

**Combinaţii**

Menopauza, etapa fiziologică a procesului de sexualizare, a fost definită de Organizaţia Mondială a Sănătăţii ca fiind acel moment în timp în care apare oprirea definitivă a menstrelor ca urmare a pierderii activităţii foliculare ovariene; este practic un diagnostic retrospectiv, confirmat convenţional după un an de amenoree, iar o valoare a FSH peste 40 mUI/ml este diagnostică. Vârsta medie de instalare se situează la 50 de ani, variabilă în funcţie de factori multipli, deşi simptomele ce reflectă declinul activităţii ovariene încep de obicei cu 5 ani anterior menopauzei.

Simptomatologia menopauzei constă în amenoree secundară definitivă, manifestări vaso-motorii, modificări involutive şi de troficitate la nivelul pielii, mucoaselor, sânului şi aparatului urinar, diminuarea masei osoase cu apariţia osteoporozei, boli cardio-vasculare, modificări psihice şi alte fenomene asociate.

Obiectivele terapiei constau în ameliorarea sau amendarea fenomenelor vegetative, magnitudinea răspunsului fiind direct proporţională cu doza agentului terapeutic utilizat, ameliorarea simptomelor determinate de fenomenele de atrofie şi prevenţia/tratarea osteoporozei şi reducerea riscului de fractură.

Terapia cu preparate estrogenice constituie cel mai eficient tratament pentru simptomatologia de tip vaso-motor; se pot utiliza în acest scop toate formele de preparate estrogenice şi pe orice cale de administrare.

În cazul simptomelor vulvo-vaginale sau urinare, terapia locală este cea mai potrivită; sunt disponibile creme sau ovule cu estrogeni care au un grad de absorbţie sistemică însă aceasta este de aproximativ o pătrime din cel care corespunde administrării orale a unei doze similare.

De asemenea, administrarea estrogenilor scade în mod cert turnoverul osos şi previne pierderea de masa osoasă, reducând riscul de osteoporoză şi de fractură.

**I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU AGENŢI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBINATE**

**1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratamentul cu agenţi terapeutici estrogenici - regimuri terapeutice combinate**

A. Paciente cu menopauza timpurie (sub 40 de ani) indusă chirurgical, medicamentos sau radic;

B. Femeia în perioada de postmenopauză care survine unei menopauze normal instalate în primii 5 ani după instalare pentru:

- tratarea simptomelor vaso-motorii moderate/severe asociate menopauzei care nu răspund la alte tipuri de terapie;

- simptome moderate/severe de atrofie vulvo-vaginală; se utilizează preparate intravaginale dacă tratamentul este ţintit pentru simptome vulvo-vaginale;

- prevenţia osteoporozei de postmenopauză; dacă indicaţia este strict doar pentru osteoporoză se utilizează preparatele nonestrogenice.

**2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu agenţi terapeutici estrogenici - regimuri terapeutice combinate**

**(evaluări nu mai vechi de 6 luni):**

A. anamneză şi examen clinic;

B. examen ginecologic;

C. investigaţii paraclinice:

- examene biochimice incluzând obligatoriu glicemie, transaminaze, profil lipidic;

- examen Babes-Papanicolau;

- mamografie bilaterală;

- evaluarea densităţii minerale osoase - examen DXA - în prezenta factorilor de risc pentru osteoporoză sau la cele cu fracturi de fragilitate.

- evaluare endometrială prin ecografie transvaginală;

- investigarea tulburărilor de coagulare.

**3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru iniţierea tratamentului cu agenţi terapeutici estrogenici - regimuri terapeutice combinate:**

- determinarea nivelului de FSH; o valoare peste 40 mUI/ml este diagnostica pentru menopauză; o valoare de peste 10 - 12 mUI/ml în ziua 3 a ciclului menstrual la femei în perimenopauză indică o rezervă ovariană diminuată.

- consult cardiologie cu EKG.

**II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL CNAS A TRATAMENTULUI CU AGENŢI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBINATE**

Pacienţii eligibili vor fi prioritizaţi în funcţie de vârstă (având prioritate cei cu menopauză precoce de diverse cauze) şi de intensitatea simptomelor vaso-motorii, la pacientele fără răspuns la terapiile alternative nonestrogenice.

**III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU AGENŢI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBINATE**

Tratamentul cu agenţi terapeutici estrogenici - terapia combinată se va administra pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic (a se vedea punctul 1.1). Medicaţia va fi prescrisă de medicul specialist endocrinolog. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Când se foloseşte terapia combinată, medicul poate opta pentru administrarea secvenţială sau continuă a progestativului; cea mai obişnuită schemă terapeutică este cea secvenţială de mimare a secreţiei şi a raportului estro-progesteronic normal, care constă în administrarea a 0.625 mg de Estrogeni Conjugati sau Estradiol micronizat sau valerat 1 mg (sau doze echivalente din alţi produşi) cu Medroxiprogesteron acetat 5 mg 14 zile/lună. Se mai pot administra în acelaşi regim de 14 zile/lună - Progesteron micronizat 200 mg/zi sau Norethindronul 0.7 mg/zi.

Regimurile terapeutice continue constau în administrarea zilnică a unei combinaţii estro-progestative fără pauza caracteristică regimurilor secvenţiale. Dozele de estrogeni sunt aceleaşi cu cele menţionate anterior, în timp ce administrarea continuă a progestativelor permite şi utilizarea unor doze mai mici (2.5 mg Medroxiprogesteron, 100 mg Progesteron micronizat, 0.35 mg Norethindrone, Ciproteron acetat 1 mg). Beneficiul major al acestui tip de administrare este absenţa sângerărilor lunare, datorită atrofiei endometriale indusă de efectul continuu al progesteronului.

**IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENŢILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU AGENŢI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBINATE**

Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor din programul terapeutic cu agenţi terapeutici estrogenici vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog.

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

- clinica - în cazul tulburărilor vaso-motorii - prima vizită la 3 luni, apoi bianual;

- examen ginecologic - bianual;

- examene de laborator - examene biochimice incluzând obligatoriu glicemie, transaminaze, profil lipidic

- iniţial la 3 luni, apoi bianual;

- DXA în cazul osteoporozei - la minim 2 ani de tratament;

- mamografie bilaterală - anual;

- evaluare endometrială prin ecografie transvaginală - bianual.

- examen Babes-PapaNicolau - anual.

**2. Criterii de eficacitate terapeutică:**

- ameliorarea tulburărilor de tip vaso-motor şi de troficitate

**3. Criterii de ineficientă terapeutică:**

- menţinerea simptomatologiei de tip vegetativ şi atrofie

- scăderea densităţii minerale osoase sau apariţia de fracturi de fragilitate

**V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU AGENŢI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBINATE**

- Pacienţi cu contraindicaţii la tratamentul cu agenţi terapeutici estrogenici:

- cancer de sân prezent, trecut, suspect;

- alte boli maligne estrogen-sensibile cunoscute/suspecte;

- sângerare genitală nediagnosticată;

- hiperplazie endometrială netratată;

- trombo-embolism venos - tromboza venoasă sau embolie pulmonară sau AHC de boli trombo-embolice;

- boala trombo-embolică arterială recentă sau activă - angina, infarct miocardic;

- HTA netratată;

- Boala hepatică activă;

- Dislipidemie severă;

- Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau excipienţi;

- Porfiria cutanea tarda.

- Litiaza biliară - poate fi agravată de terapie;

- Migrena cu aură.

- Paciente la mai mult de 5 ani de la instalarea menopauzei.

- Durata terapiei peste 5 ani.

- Intervenţiile chirurgicale, mai ales cele care presupun o imobilizare prelungită necesită întreruperea terapiei cu 4 săptămâni anterior intervenţiei.

- Apariţia reacţiilor adverse la tratament;

- Complianţa scăzută la tratament şi monitorizare.

**#M13**

***Prescriptori:*** *Medici endocrinologi şi ginecologi, cu respectarea protocolului, iniţiază tratamentul, ce poate fi continuat şi de medicul de familie în baza scrisorii medicale.*

**#B**

**COMISIA DE DIABET ŞI ENDOCRINOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII PUBLICE**

**DCI: FOLLITROPINUM ALFA**

**I. Definiţia afecţiunii:**

**Infertilitate:** absenţa concepţiei după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundităţii lunare în populaţia generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se aşteaptă ca 86 - 94% dintre cupluri să obţină o sarcină.

**INDICAŢII ALE ADMINISTRĂRII DE GONADOTROPI ÎN FUNCŢIE DE CLASIFICAREA DISFUNCŢIILOR OVULATORII (OMS)**

**OMS Grup I:** Disfuncţii hipotalamo-hipofizare, amenoree, fără producţie de estrogeni endogeni.

Nivel de prolactină normal.

Nivel FSH scăzut, nivel LH scăzut (hipogonadism hiopogonadotrop)

Indicaţie terapeutică: administrarea de prima intenţie de FSH şi LH

**OMS Grup II:** Disfuncţii hipotalamo-hipofizare, disfuncţii ale ciclului menstrual, deficienţe ale fazei luteale. Producţie endogenă de estrogeni adecvată. Nivel de prolactină normal. Nivele de FSH normal sau scăzut.

Indicaţie terapeutică: Administrarea de FSH este indicată dacă nu răspund la maxim trei cicluri de administrare cu clomifen citrat.

**II. Stadializarea afecţiunii:**

Afecţiune cronică

**Indicaţiile tratamentului:**

1. Disfuncţii ovulatorii:

- Oligoovulaţia (ovulaţii rare, neregulate)

- Anovulaţia (ovulaţie absentă, inclusiv boala ovarului polichistic)

- Deficienţe ale fazei luteale

2. Infertilitate de cauză neexplicată

3. Stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit sever de FSH şi LH. Administrarea concomitentă de FSH şi LH, tratament de prima intenţie.

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

- Vârsta: minimă 18 ani

- Sex: feminin şi masculin

**Parametri clinico-paraclinici:**

- Absenţa afecţiunilor care contraindică sarcina

- Absenţa infecţiilor genitale acute în momentul începerii tratamentului

- Frotiu PapaNicolau - normal

- Culturi sterile din col şi sperma partenerului

- Uter şi cel puţin o trompă permeabile

- FSH bazal < 10 ml/ml

- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

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

Femei care nu au ovulaţie şi au cicluri menstruale neregulate sau nu au menstruaţie deloc

Follitropinum alfa se administrează zilnic. Dacă există ciclu menstrual, tratamentul trebuie să înceapă în primele 7 zile ale ciclului.

Un protocol obişnuit începe cu 75 - 150 UI FSH în fiecare zi. Aceste doze pot fi crescute cu 37,5 - 75 UI la 7 sau, mai bine, la 14 zile, dacă este necesar, pentru a obţine un răspuns adecvat, dar nu excesiv. Doza maximă zilnică nu trebuie să depăşească 225 UI FSH. Dacă nu se va observa un răspuns după 4 săptămâni de tratament, acest ciclu trebuie abandonat. Pentru ciclul următor, se va prescrie un tratament cu doze iniţiale mai mari decât în ciclul abandonat.

Când a fost obţinut un răspuns optim, se administrează o singură injecţie cu alt medicament (hCG) la 24 - 48 ore după ultima injecţie cu folitopinum alfa. Se recomandă contact sexual în ziua respectivă şi în ziua următoare administrării de hCG.

Dacă se obţine un răspuns excesiv, se întrerupe tratamentul şi nu se mai administrează hCG.

Pentru ciclul următor se va prescrie o doză mai mică decât în ciclul anterior.

Femei care nu au ovulaţie, nu au menstruaţie deloc şi au fost diagnosticate cu deficit de FSH/LH

Follitropinum alfa se administrează zilnic simultan cu lutropina alfa injectabilă. Un protocol comun de administrare începe cu 75 - 150 UI lutropina alfa împreună cu 75 UI de lutropina alfa.

În funcţie de răspunsul individual, se poate creşte doza de Folitropinum alfa cu 37,5 - 75 UI la un interval de 7 - 14 zile.

Dacă nu se observă un răspuns ovarian, ciclul trebuie abandonat. Pentru ciclul următor, se poate prescrie un tratament care să înceapă cu o doză mai mare de follitropinum alfa decât în ciclul abandonat.

Când răspunsul optim a fost obţinut, trebuie administrată o singură injecţie de hCG la 24 - 48 ore după ultima injecţie de follitropinum alfa şi lutropina alfa. Pacienta trebuie să aibă contact sexual în ziua respectivă şi în ziua următoare administrării de hCG.

Dacă se obţine un răspuns excesiv, tratamentul trebuie oprit şi hCG nu se va mai administra.

Tratamentul poate reîncepe în ciclul următor la o doză de FSH mai mică decât în cel precedent.

Bărbaţi infertili cu deficite hormonale

Folitropinum alfa se prescrie, de obicei, în doze de 150 UI de 3 ori pe săptămână în combinaţie cu hCG timp de minimum 4 luni. Dacă nu răspund la tratament după această perioadă, tratamentul poate continua cel puţin 18 luni.

**SCHEMA DE TRATAMENT CU FOLLITROPINUM ALFA LA FEMEI:**

1. Administrare de FSH 75 - 150 UI în zilele: 3, 4, 5, 6, 7 ale ciclului

2. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 7 a ciclului (endometru trilaminar 8 mm, foliculul dominant ~ 14 mm)

**În cazul unui răspuns prezent:**

3. Se menţine doza de 75 - 150 UI FSH în zilele 8, 9 ale ciclului

4. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 9 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant ~ 17 mm)

5. Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 10 a ciclului

**În cazul unui răspuns absent:**

Se creşte doza de FSH cu 37,5 - 75 UI în zilele 8, 9, 10 ale ciclului

În cazul unui răspuns prezent:

Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 10 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant ~ 17 mm)

Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 11 a ciclului

**În cazul unui răspuns absent:**

Se creşte doza de FSH cu 37,5 - 75 UI în zilele 11, 12, 13 ale ciclului

**În cazul unui răspuns prezent:**

Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 14 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aproximativ 17 mm)

Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 15 a ciclului

**În cazul unui răspuns absent:**

**Poate fi acceptată extinderea duratei de tratament în orice ciclu până la 4 săptămâni.**

Dacă nu s-a obţinut un răspuns optim, tratamentul poate fi întrerupt.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor cu o doză mai mare de FSH.

**În cazul obţinerii unui răspuns excesiv:**

Tratamentul trebuie oprit, ne se mai administrează hCG.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor la o doză de FSH mai mică decât cel anterior.

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

**Parametrii clinici:**

**Evaluarea cuplului:**

a. Anamneză ambilor parteneri:

1. Vârstă, greutate, stare civilă, durata infertilităţii, metode de contracepţie utilizate şi durată de timp, stil de viaţă (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slăbire), obiceiuri alimentare, condiţie fizică, animale de casă, riscuri legate de profesie, expunere la radiaţii sau toxice, traume, stres.

2. Antecedente medicale familiale: afecţiuni genetice, afecţiuni maligne.

3. Antecedente medicale personale: sarcini anterioare şi evoluţia lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infecţii pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vieţii sexuale (disfuncţii sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secreţie de mucus, conizaţie, elecrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual, hirsutism, galactoree etc.), alergii, boli cu transmitere sexuală, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculară, varicocel, boli infecţioase şi vaccinări.

4. Anamneză specifică partenerului masculin: ocupaţia (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infecţii (orhite, epididimite, tuberculoză, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazina, alcool, nicotină), funcţia sexuală (frecvenţa coitului, erecţie/ejaculare)

b. Depistarea factorilor de risc care reduc şansele de succes ale tratamentului

c. Depistarea apariţiei situaţiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament

**Parametrii paraclinici:**

1. Investigaţii paraclinice ce trebuiesc efectuate înaintea începerii tratamentului:

**INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ**

**A. Investigaţii generale:**

Examen clinic general: înălţime, greutate, palpare sâni, palpare abdomen, examenul pelvisului

Hemoleucogramă

Grupa sanguină

Screening pentru Hepatita B şi HIV

Frotiu cervico-vaginal

Mamografie după vârsta de 35 - 40 ani

Testarea imunităţii la rubeolă, eventual varicelă

Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol în ziua a 3-a a ciclului

Monitorizarea ovulaţiei

Ecografie genitală

**B. Investigaţii suplimentare în funcţie de patologia individuală:**

Analize hormonale: TSH. Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B

Testări: Chlamydia, Mycoplasme, Toxoplasma, Listeria

Histerosalpingografia

Laparascopie

Investigaţii imunologice

Investigaţii genetice

Biopsie de endometru în ziua 21 a ciclului

Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici în sânge sau secreţie vaginală

**INVESTIGAREA PARTENERULUI MASCULIN**

**MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI:**

**A. Ecografie transvaginală**

**Periodicitate:** în ziua 2, 7, 10, 14 a ciclului

Se recomandă monitorizare ecografică zilnică la un diametru al foliculului > 14 mm.

• Când foliculul dominant are un diametru egal sau mai mare de 17 mm se administrează hCG sau r- hCG, pentru declanşarea ovulaţiei

• Se recomandă raport sexual la 24 şi 48 ore după administrarea de hCG

\* Ecografia transvaginală este suficientă pentru luarea deciziilor legate de schemele de tratament în 88% din cazuri

Se urmăreşte ecografic:

a. evaluarea dezvoltării endometrului (se estimează o grosime minimă de 8 mm la momentul ovulaţiei)

b. evaluarea numărului şi mărimii foliculilor ovarieni

**2. Analize hormonale:**

- Dozare de Estradiol în ziua 2, 7 şi 14: se estimează 150 - 200 pg/ml pentru un folicul evolutiv

- Dozare de Progesteron în ziua 21 - 23: nivelul ideal < 1 ng/ml (1650 - 3300 pmol/l)

**Analize hormonale suplimentare:**

- Determinarea pick-ului LH de seric/urinar în ziua 8 - 9 (dacă LH > 10 UI/I şansa de succes este redusă)

- Temperatura bazală

**EVALUAREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:**

Estradiolul plasmatic

normal > 1100 pmol/l (250 - 300 pg/ml)

dacă > 3000 pmol/l (> 900 pg/ml) există risc de hiperstimulare

Prezenţa mai mult de 3 foliculi preovulatorii cu dimensiuni de peste 14 mm diametru.

**SCĂDEREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:**

- reducerea dozei de FSH

- amânarea administrării de hCG (coasting)

- anularea ciclului înainte de administrarea de hCG, dacă există peste 3 foliculi cu diametru mai mare de 16 mm sau peste 6 foliculi cu diametru mai mare de 13 mm, sau dacă nivelul estradiolului este > 3000 pg/ml, (sau se recomandă înlocuirea hCG cu Progesteron pentru susţinerea luteală)

- se poate face reducţie foliculară

**EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:**

**Debut:** imediat postovulator

**Forma uşoară:**

- discomfort abdominal

- creştere în greutate

- distensie abdominală uşoară

- ovare de 5 - 8 cm diametru

**Conduita terapeutică:**

- tratament conservator, simptomatic, ambulator

- hidratare, măsurarea greutăţii şi urmărirea diurezei

- evitarea eforturilor şi a raportului sexual

- administrare de analgetice orale

**Forma medie:**

- greaţă, vomă, durere abdominală

- dispnee

- distensie abdominală, ascită moderată

- ovare < 12 cm diametru

**Conduita terapeutică:**

- tratament conservator, simptomatic, ambulator

- hidratare, măsurarea greutăţii şi urmărirea diurezei

- evitarea eforturilor şi a raportului sexual

- administrare de analgetice orale

**Forma severă:**

- ascită, hidrotorax, distensie abdominală marcată

- hemoconcentraţie, hipovolemie, oligurie

- insuficienţă renală, tromboembolism, ruptură ovariană

**Conduita terapeutică:**

- spitalizare, monitorizare clinică şi paraclinică

- reechilibrare hidroelectrolitică

- administrare de albumină şi heparină

- prudenţă deosebită în administrarea de diuretice

- paracenteză, toracocenteză

**3. Criterii de eficienţă a tratamentului (criterii de maturare foliculară):**

Foliculul dominant > 17 mm sau 2 - 3 foliculi > 15 mm

Estradiol > 150 pg/ml/folicul

**4. Factori de risc:**

- vârsta tânără

- masa corporală redusă

- sindromul ovarelor polichistice

- valoare mare sau rapid crescătoare a estradiolului > 2500 pg/ml

- dezvoltarea a numeroşi foliculi intermediari cu dimensiuni de 10 - 14 mm

- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

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

**1. Reacţii adverse:**

Hipersensibilitate la gonadotrofine sau oricare dintre excipienţi

Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

**2. Co-morbidităţi:**

- carcinom ovarian, uterin sau mamar

- tumori ale hipotalamusului şi hipofizei

- creşterea dimensiunilor ovarului sau apariţia chisturilor nedatorată bolii ovariene polichistice

- hemoragii în sfera genitală de etiologie necunoscută

- malformaţii incompatibile cu sarcina ale organelor sexuale sau fibroame uterine incompatibile cu sarcina

- insuficienţă primară ovariană

**3. Sarcina şi alăptarea**

**4. Menopauza**

**VII. Reluare tratament (condiţii)** - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată

În cazul lipsei de răspuns la tratamentul cu gonadotropi sau a unui răspuns excesiv sau a întreruperii tratamentului de către medicul specialist în cazul apariţiei unei reacţii adverse, tratamentul cu follitropinum alfa este reluat la următorul ciclu de tratament.

Numărul de cicluri de tratament este stabilit de către medicul specialist în funcţie de răspunsul individual al pacientei.

**#M14**

***VIII. Prescriptori:*** *Medici din specialitatea obstetrică-ginecologie şi endocrinologie.*

**#B**

**COMISIA DE OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII PUBLICE**

**DCI: GANIRELIXUM**

**I. Definiţia afecţiunii**

Infertilitate: absenţa concepţiei după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundităţii lunare în populaţia generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se aşteaptă ca 86 - 94% dintre cupluri să obţină o sarcină.

**II. Tip de tratament**

Inseminare Intrauterină cu Stimulare Ovariană

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

**Condiţia esenţială - integritate anatomică şi funcţională a trompelor uterine.**

**Ganirelixum se foloseşte împreună cu FSH - hormon foliculostimulant uman recombinant pentru prevenirea descărcărilor premature de hormon luteinizant (LH) la femeile la care se efectuează stimulare ovariană.**

Infertilitate neexplicată

Infertilitate datorată ostilităţii cervicale

Endometrioza uşoară

Infertilitate datorată anticorpilor antispermatici

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

Ganirelixum este folosit pentru a preveni vârful secretor (descărcarea prematură de LH) la pacientele la care se efectuează stimularea ovariană. **Stimularea ovariană cu FSH poate începe în ziua a 2-a sau a 3-a a ciclului. Ganirelixum (0.25 mg) se injectează subcutanat o dată pe zi, începând cu ziua a 6-a a administrării de FSH.**

Începerea administrării de ganirelixum poate fi amânată în absenţa maturării foliculare, totuşi experienţa clinică se bazează pe începerea tratamentului cu ganirelixum în ziua a 6-a administrării de FSH. Ganirelixum şi FSH trebuie administrate aproximativ în acelaşi timp. Cu toate acestea, produsele nu trebuie amestecate şi folosite locuri diferite de injectare.

**Ajustările dozei de FSH trebuie să se facă pe baza numărului şi mărimii de foliculi în curs de maturare, şi nu bazat pe valorile estradiolului circulant.**

Tratamentul zilnic cu ganirelixum trebuie continuat până în ziua în care sunt prezenţi suficienţi foliculi de mărime adecvată. Maturarea foliculară finală poate fi indusă prin administrare de gonadotropină corionică umană. Din cauza timpului de înjumătăţire a produsului ganirelixum, intervalul dintre 2 injecţii precum şi intervalul între ultima injecţie şi injecţia de hCG nu trebuie să depăşească 30 de ore, astfel poate apărea o descărcare prematură de LH. Prin urmare, atunci când se injectează ganirelixum dimineaţa, tratamentul trebuie continuat de-a lungul perioadei cu gonadotropină, inclusiv în ziua declanşării ovulaţiei. Când se injectează ganirelixum după masă, ultima injecţie trebuie administrată în după amiaza anterioară zilei declanşării ovulaţiei.

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

**Recomandăm o doză de 5 fiole/lună, cu posibilitatea compensării a 3 cicluri lunare**

Tratamentul zilnic cu ganirelixum trebuie continuat până în ziua în care sunt prezenţi suficienţi foliculi de mărime adecvată. Maturarea foliculară finală poate fi indusă prin administrare de gonadotropină corionică umană.

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

Hipersensibilitate la substanţa activă.

Tumori de ovar

Hemoragii vaginale nediagnosticate

Insuficienţă ovariană primară

Chisturi ovariene sau ovare mărite, fără legătură cu boala ovarelor polichistice

Malformaţii ale organelor genitale incompatibile cu sarcina

Fibroame uterine incompatibile cu sarcina

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

Hipersensibilitate de hormonul GnRH

Insuficienţa moderată sau severă a funcţiei hepatice

Sarcină sau alăptare.

**- Co-morbidităţi:**

**Reacţii adverse:**

Ganirelixum poate provoca o reacţie cutanată locală la locul injectării (în principal eritem, cu sau fără edem).

În studii clinice, la o ora după injectare, incidenţa a cel puţin o reacţie locală cutanată, moderată sau severă, pe ciclu de tratament, a fost de 12% la pacientele tratate cu ganirelixum şi 25% la pacientele tratate cu un agonist de GnRH administrat subcutanat. Reacţiile locale dispar în general în 4 ore după administrare. Starea de rău a fost raportată la 0.3% din pacienţi.

**Profil Non-responder:**

Vârsta > 40 ani

Istoric de răspuns ovarian slab anterior

Istoric de chirurgie ovariană

AFC redus, volum ovarian redus

Estradiol scăzut E2 sub 50 pg/mol

Nivel înalt de FSH în ziua a 3-a cm (peste 20 IU/L)

Nivel scăzut de inhibină B (sub 45 PG/MI)

Nivel scăzut de AMH - anticorpi antimulerieni (0.2 - 0.5 ng/ml)

**Non-compliant:**

**Nu este cazul.**

**VII. Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată**

4 cicluri de tratament

**#M14**

***VIII. Prescriptori:*** *Medici din specialitatea obstetrică-ginecologie cu competenţă în tratamentul infertilităţii.*

**#B**

**COMISIA DE OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII PUBLICE**

**#M13**

***DCI: LEVONORGESTRELUM***

*I. Definiţia afecţiunii*

*Indicaţii: menoragie idiopatică*

*II. Stadializarea afecţiunii*

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

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

*Femei cu menoragie idiopatică: femei care prezintă sângerări menstruale funcţionale care depăşesc 80 de ml cantitativ şi 7 zile ca durată.*

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

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

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

*Menoragia se poate monitoriza prin numărul de tampoane utilizate (un tampon normal reţine 5 ml sânge) şi prin nivelurile hemoglobinei serice la intervale de 3 - 4 luni.*

*VI. Criterii de excludere din tratament:*

*- Reacţii adverse:*

*Reacţiile adverse sunt mai dese în timpul primei luni de la inserare şi se răresc cu timpul. Reacţiile adverse cel mai frecvent raportate sunt tulburările menstruale. Următoarele reacţii adverse raportate în ordinea frecvenţei au fost: cefalee (rar migrenă), dureri în etajul abdominal inferior, dureri de spate, afectări cutanate (de exemplu, acnee, rash şi prurit), secreţii vaginale, dureri ale sânilor, vaginite, depresii sau alte modificări ale dispoziţiei, greaţă şi edeme. Ocazional s-au raportat alte reacţii adverse: creştere în greutate, alopecie sau seboree, hirsutism, meteorism. Reacţii adverse similare au fost raportate când sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h a fost folosit pentru terapia de substituţie hormonală în combinaţie cu preparate estrogenice.*

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

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

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

*În cazul eşecului tratamentului contraceptiv, se poate instala o sarcină ectopică. Afecţiuni inflamatorii pelvine, care pot fi grave, pot să apară la pacientele care utilizează sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h, dar incidenţa acestora este mică. Dispozitivul sau părţi din el pot perfora peretele uterin. Se pot dezvolta foliculi măriţi (chisturi ovariene funcţionale), care pot fi diagnosticaţi la aproximativ 12% din femeile care folosesc sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h.*

*- Co-morbidităţi/Contraindicaţii*

*Hipersensibilitate la levonorgestrelum sau la oricare dintre componenţii produsului; sarcină sau suspiciune de sarcină; afecţiuni inflamatorii pelvine acute sau cronice; infecţii ale tractului genital inferior; endometrită postpartum; avort septic în ultimele 3 luni; cervicită; displazie cervicală; cancer cervical sau uterin; hemoragie uterină de etiologie nediagnosticată; anomalii uterine congenitale sau dobândite incluzând fibroame care deformează cavitatea uterină; condiţii asociate cu creşterea sensibilităţii la infecţii; afecţiuni hepatice acute sau tumori hepatice.*

*- Non-responder*

*- Nu este cazul*

*- Non-compliant*

*- Vedeţi reacţii adverse*

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

*Sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h se administrează o dată la cinci ani. Se poate repeta inserţia imediat după extragerea celui anterior.*

**#M14**

*VIII. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică-ginecologie.*

**#B**

**DCI: LUTROPINA ALFA**

**I. Definiţia afecţiunii:**

**Infertilitate:** absenţa concepţiei după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundităţii lunare în populaţia generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se aşteaptă ca 86 - 94% dintre cupluri să obţină o sarcină.

**Indicaţii ale stimulaţiei ovariene în infertilitate:**

1. Disfuncţii ovulatorii:

- Oligoovulaţia (ovulaţii rare, neregulate)

- Anovulaţia (ovulaţie absentă, inclusiv boala ovarului polichistic)

- Deficienţe ale fazei luteale

2. Infertilitate de cauză neexplicată

3. Stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit de FSH şi LH. Administrarea concomitentă de FSH şi LH, tratament de prima intenţie.

**INDICAŢII DE ADMINISTRARE DE GONADOTROPI ÎN FUNCŢIE DE CLASIFICAREA DISFUNCŢIILOR OVULATORII (OMS)**

**OMS Grup I:** Disfuncţii hipotalamo-hipofizare, amenoree, fără producţie de estrogeni endogeni. Nivel de prolactină normal. Nivel

FSH scăzut, nivel LH scăzut (hipogonadism hiopogonadotrop)

Indicaţie terapeutică: administrarea de prima intenţie de FSH şi LH

**OMS Grup II:** Disfuncţii hipotalamo-hipofizare, disfuncţii ale ciclului menstrual, deficienţe ale fazei luteale. Producţie endogenă de estrogeni adecvată. Nivel de prolactină normal. Nivele de FSH normal sau scăzut.

Indicaţie terapeutică: Administrarea de FSH este indicată dacă nu răspund la maxim trei cicluri de administrare cu clomifen citrat.

**II. Stadializarea afecţiunii:**

Afecţiune cronică

**Indicaţiile tratamentului:**

Lutropina alfa, în asociere cu hormon foliculostimulant (FSH), este recomandat pentru stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficienţe de LH şi FSH.

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

- Vârsta: minimă 18 ani

- Sex: feminin

**Parametri clinico-paraclinici:**

- Absenţa afecţiunilor care contraindică sarcina

- Absenţa infecţiilor genitale acute în momentul începerii tratamentului

- Frotiu PapaNicolau - normal

- Culturi sterile din col şi sperma partenerului

- Uter şi cel puţin o trompă permeabile

- FSH bazal < 10 ml/ml

- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

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

La femeile cu deficienţă de LH şi FSH, obiectivul tratamentului cu lutropina alfa în asociere cu FSH este de a dezvolta un singur folicul de Graaf matur, din care ovulul va fi eliberat după administrarea de gonadotropină umană corionică (hCG). Lutropina alfa trebuie administrată sub forma unor injecţii zilnice, concomitent cu FSH. Pentru această indicaţie, toată experienţa clinică de până acum cu lutropina alfa a fost obţinută în administrare concomitentă cu folitropină alfa.

Lutropina alfa se administrează subcutanat. Pulberea trebuie reconstituită imediat înainte de administrare, prin dizolvare cu solvent.

Tratamentul trebuie adaptat la răspunsul individual al pacientei, prin măsurarea dimensiunilor foliculului prin ecografie şi a răspunsului estrogenic. Regimul terapeutic recomandat începe cu 75 UI lutropina alfa (un flacon) zilnic, împreună cu 75 - 150 UI FSH.

Dacă se consideră adecvată creşterea dozei de FSH, doza trebuie ajustată preferabil, la intervale de 7 - 14 zile, prin creşteri de 37,5 - 75 UI. Este posibilă extinderea duratei stimulării în orice ciclu de tratament până la 5 săptămâni.

După obţinerea răspunsului optim, după 24 - 48 ore de la ultima injecţie cu lutropina alfa şi FSH trebuie administrată o injecţie unică cu 5000 - 10000 UI hCG. Se recomandă ca pacienta să aibă raport sexual în ziua respectivă şi în ziua următoare administrării de hCG.

Deoarece lipsa substanţelor cu activitate luteotropă (LH/hCG) după ovulaţie poate duce la o insuficienţă prematură a corpului galben, poate fi luată în considerare şi susţinerea fazei luteale.

Dacă se obţine un răspuns excesiv, tratamentul trebuie întrerupt, iar hCG nu se va administra. În ciclul următor, tratamentul trebuie reînceput cu o doză mai mică de FSH decât în ciclul anterior.

**SCHEMA DE TRATAMENT CU LUTROPINA ALFA**

1. Administrare de FSH 75 - 150 UI şi 75 UI lutropina alfa în zilele: 3, 4, 5, 6, 7 ale ciclului

2. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 7 a ciclului (endometru trilaminar 8 mm, foliculul dominant ~ 14 mm)

În cazul unui răspuns prezent:

3. Se menţine doza de 75 - 150 UI FSH şi 75 UI lutropina alfa în zilele 8, 9 ale ciclului

4. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 9 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant ~ 17 mm)

5. Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 10-a a ciclului

**În cazul unui răspuns absent:**

Se creşte doza de FSH cu 37,5 - 75 UI şi se menţine doza de 75 UI de lutropina alfa în zilele 8, 9, 10 ale ciclului

**În cazul unui răspuns prezent:**

Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua a 10-a a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aproximativ 17 mm)

Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 11-a a ciclului

**În cazul unui răspuns absent:**

Se creşte doza de FSH cu 37,5 - 75 UI şi se menţine doza de 75 UI de lutropina alfa în zilele 11, 12, 13 ale ciclului

**În cazul unui răspuns prezent:**

Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua a 14-a a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aproximativ 17 mm)

Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 15-a a ciclului

**În cazul unui răspuns absent:**

**Poate fi acceptată extinderea duratei de tratament în orice ciclu până la 5 săptămâni.**

Dacă nu s-a obţinut un răspuns optim, tratamentul poate fi întrerupt.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor cu o doză mai mare de FSH.

**În cazul obţinerii unui răspuns excesiv:**

Tratamentul trebuie oprit, ne se mai administrează hCG.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor la o doză de FSH mai mică decât cel anterior.

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

**Parametrii clinici:**

**Evaluarea cuplului:**

a. Anamneza ambilor parteneri:

1. Vârstă, greutate, stare civilă, durata infertilităţii, metode de contracepţie utilizate şi durata de timp, stil de viaţă (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slăbire), obiceiuri alimentare, condiţie fizică, animale de casă, riscuri legate de profesie, expunere la radiaţii sau toxice, traume, stres.

2. Antecedente medicale familiale: afecţiuni genetice, afecţiuni maligne.

3. Antecedente medicale personale: sarcini anterioare şi evoluţia lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infecţii pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vieţii sexuale (disfuncţii sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secreţie de mucus, conizaţie, elecrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual, hirsutism, galactoree etc.), alergii, boli cu transmitere sexuală, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculară, varicocel, boli infecţioase şi vaccinări.

4. Anamneză specifică partenerului masculin: ocupaţia (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infecţii (orhite, epididimite, tuberculoză, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazină, alcool, nicotină), funcţia sexuală (frecvenţa coitului, erecţie/ejaculare)

b. Depistarea factorilor de risc care reduc şansele de succes ale tratamentului

c. Depistarea apariţiei situaţiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament

**Parametrii paraclinici:**

1. Investigaţii paraclinice ce trebuiesc efectuate înaintea începerii tratamentului:

**INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ**

**A. Investigaţii generale:**

Examen clinic general: înălţime, greutate, palpare sâni, palpare abdomen, examenul pelvisului

Hemoleucogramă

Grupa sanguină

Screening pentru Hepatita B şi HIV

Frotiu cervico-vaginal

Mamografie după vârsta de 35 - 40 ani

Testarea imunităţii la rubeolă, eventual varicelă

Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol în ziua a 3-a a ciclului

Monitorizarea ovulaţiei

Ecografie genitală

**B. Investigaţii suplimentare în funcţie de patologia individuală:**

Analize hormonale: TSH, Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B

Testări: Chlamydia, Mycoplasme, Toxoplasma, Listeria

Histerosalpingografia

Laparascopie

Investigaţii imunologice

Investigaţii genetice

Biopsie de endometru în ziua 21 a ciclului

Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici în sânge sau secreţie vaginală

**INVESTIGAREA PARTENERULUI MASCULIN**

**MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI:**

**A. Ecografie transvaginală**

**Periodicitate:** în ziua 2, 7, 10, 14 a ciclului

Se recomandă monitorizare ecografică zilnică la un diametru al foliculului > 14 mm.

• Când foliculul dominant are un diametru egal sau mai mare de 17 mm se administrează hCG sau r- hCG pentru declanşarea ovulaţiei

• Se recomandă raport sexual la 24 şi 48 ore după administrarea de hCG

\* Ecografia transvaginală este suficientă pentru luarea deciziilor legate de schemele de tratament în 88% din cazuri

**Se urmăreşte ecografic:**

a. evaluarea dezvoltării endometrului (se estimează o grosime minimă de 8 mm la momentul ovulaţiei)

b. evaluarea numărului şi mărimii foliculilor ovarieni:

**2. Analize hormonale:**

- Dozare de Estradiol în ziua 2, 7 şi 14: se estimează 150 - 200 pg/ml pentru un folicul evolutiv

- Dozare de Progesteron în ziua 21 - 23: nivelul ideal < 1 ng/ml (1650 - 3300 pmol/l)

**Analize hormonale suplimentare:**

- Determinarea pick-ului LH de seric/urinar în ziua 8 - 9 (dacă LH > 10 UI/I şansa de succes este redusă)

- Temperatura bazală

**EVALUAREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:**

Estradiolul plasmatic

normal > 1100 pmol/l (250 - 300 pg/ml)

dacă > 3000 pmol/l (> 900 pg/ml) există risc de hiperstimulare

Prezenţa mai mult de 3 foliculi preovulatorii cu dimensiuni de peste 14 mm diametru.

**SCĂDEREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:**

- reducerea dozei de FSH

- amânarea administrării de hCG (coasting)

- anularea ciclului înainte de administrarea de hCG, dacă există peste 3 foliculi cu diametru mai mare de 16 mm sau peste 6 foliculi cu diametru mai mare de 13 mm, sau dacă nivelul estradiolului este > 3000 pg/ml, (sau se recomandă înlocuirea hCG cu Progesteron pentru susţinerea luteală)

- se poate face reducţie foliculară

**EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:**

**Debut:** imediat postovulator

**Forma uşoară:**

- discomfort abdominal

- creştere în greutate

- distensie abdominală uşoară

- ovare de 5 - 8 cm diametru

**Conduita terapeutică:**

- tratament conservator, simptomatic, ambulator

- hidratare, măsurarea greutăţii şi urmărirea diurezei

- evitarea eforturilor şi a raportului sexual

- administrare de analgetice orale

**Forma medie:**

- greaţă, vomă, durere abdominală

- dispnee

- distensie abdominală, ascită moderată

- ovare < 12 cm diametru

**Conduita terapeutică:**

- tratament conservator, simptomatic, ambulator

- hidratare, măsurarea greutăţii şi urmărirea diurezei

- evitarea eforturilor şi a raportului sexual

- administrare de analgetice orale

**Forma severă:**

- ascită, hidrotorax, distensie abdominală marcată

- hemoconcentraţie, hipovolemie, oligurie

- insuficienţă renală, tromboembolism, ruptură ovariană

**Conduita terapeutică:**

- spitalizare, monitorizare clinică şi paraclinică

- reechilibrare hidroelectrolitică

- administrare de albumină şi heparină

- prudenţă deosebită în administrarea de diuretice

- paracenteză, toracocenteză

**3. Criterii de eficienţă a tratamentului (criterii de maturare foliculară):**

Foliculul dominant > 17 mm sau 2 - 3 foliculi > 15 mm

Estradiol > 150 pg/ml/folicul

**4. Factori de risc:**

- vârsta tânără

- masa corporală redusă

- sindromul ovarelor polichistice

- valoare mare sau rapid crescătoare a estradiolului > 2500 pg/ml

- dezvoltarea a numeroşi foliculi intermediari cu dimensiuni de 10 - 14 mm

- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

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

**1. Reacţii adverse:**

Hipersensibilitate la gonadotrofine sau oricare dintre excipienţi

Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

**2. Co-morbidităţi:**

- carcinom ovarian, uterin sau mamar

- tumori active, netratate ale hipotalamusului şi hipofizei

- creşterea dimensiunilor ovarului sau apariţia chisturilor nedatorată bolii ovarelor polichistice

- hemoragii în sfera genitală de etiologie necunoscută

- malformaţii incompatibile cu sarcina ale organelor sexuale sau fibroame uterine incompatibile cu sarcina

**3. Sarcina şi alăptarea**

**4. Menopauza**

**VII. Reluare tratament (condiţii)** - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată

În cazul lipsei de răspuns la tratamentul cu gonadotropi sau a unui răspuns excesiv sau a întreruperii tratamentului de către medicul specialist în cazul apariţiei unei reacţii adverse, tratamentul cu lutropin alfa este reluat la următorul ciclu de tratament.

Numărul de cicluri de tratament este stabilit de către medicul specialist în funcţie de răspunsul individual al pacientei.

**#M14**

***VIII. Prescriptori:*** *Medici din specialitatea obstetrică-ginecologie şi endocrinologie.*

**#B**

**COMISIA DE OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII PUBLICE**

**DCI: TIBOLONUM**

Menopauza reprezintă încetarea ciclurilor menstruale şi simptomatologia ei este consecinţa deficitului estrogenic prin declinul funcţiei hormonale ovariene.

Vârsta de apariţie a menopauzei este de 47 - 55 ani (în medie 51 de ani).

Simptomatologia menopauzei cuprinde:

- simptome vasomotorii (apar la cca. 75% dintre femei): valuri de căldură, palpitaţii, tulburări de somn, cefalee

- simptome neuropsihice: astenie, iritabilitate, depresie, dificultate de concentrare

- simptome urogenitale: uscăciune vaginală, dispareunie, scăderea libido, infecţii recurente de tract urinar, incontinenţă urinară

- simptome cardiovasculare: creşterea incidenţei bolii coronariene, alterarea profilului lipidic cu creşterea colesterolului total şi a LDL colesterolului şi scăderea HDL cholesterol

- osteoporoza şi fracturi de fragilitate.

Cel mai important factor de risc pentru pierderea de masă osoasă este menopauza care prin deficitul estrogenic duce la creşterea resorbţiei osoase; femeile pierd în cursul vieţii cca. 50% din osul trabecular şi 30% din osul cortical, iar jumătate se pierde în primii 10 ani de menopauză. Fracturile osteoporotice (radius, vertebre, şold) reprezintă o cauză importantă de mortalitate şi morbiditate.

**Indicaţii terapeutice:**

- tulburări vasomotorii de menopauză (climax simptomatic)

- profilaxia tulburărilor trofice genito-urinare

- prevenirea osteoporozei

Se administrează femeilor cu menopauză recent instalată (1 - 4 ani), durata tratamentului este de 1 - 2 ani.

Tibolonum se administrează oral, în doză de 2,5 mg/zi (un comprimat pe zi).

**Evaluarea iniţială** include:

- istoric familial/personal de: neoplasm mamar, hiperplazie endometrială, tromboflebită

- examen clinic

- TA

- Glicemie, TGO, TGP

- examen ginecologic

- mamografie

- ecografie utero-ovariană (endometru)

- EKG, examen cardiologie

**Monitorizarea tratamentului** se va face anual cu: mamografie, examen ginecologic, ecografie endometru (grosime endometru).

**Criterii de excludere** din tratament: istoric familial/personal de neoplazii estrogeno-dependente (sân, endometru), icter, hipertensiune arterială, migrene-cefalee severă, tromboembolism, sângerări vaginale.

**Contraindicaţiile** terapiei cu tibolonum:

- tumori estrogeno-dependente (sân, endometru)

- HTA

- Diabet zaharat

- Astm bronşic

- Lupus eritematos systemic

- Epilepsie

- Migrenă/cefalee severă

- Otoscleroză

- Sechele AVC, BCI

- Boli hepatice

**Prescriptori:** medici endocrinologi şi ginecologi, iar la recomandarea acestora pot continua prescripţia şi medicii de familie pentru perioada stabilită de către medicul specialist.

**COMISIA DE DIABET ŞI ENDOCRINOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII PUBLICE**

**COMISIA DE OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII PUBLICE**

**DCI: FOLLITROPINUM BETA**

**I. Definiţia afecţiunii**

Anovulaţie cronică (inclusiv sindromul ovarelor polichistice)

**II. Stadializarea afecţiunii**

Nu e cazul.

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

Disfuncţii hipotalamo-pituitare OMS - 2

- Amenoree/oligomenoree

- FSH prezent/scăzut

- Prolactină normală

- Ovar polichistic

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

Există mari variaţii inter şi intraindividuale ale răspunsului ovarelor la gonadotropinele exogene. Acest lucru face imposibilă stabilirea unei scheme uniforme de dozare. Stabilirea unei scheme de dozare necesită ecografie foliculară şi monitorizarea concentraţiilor plasmatice de estradiol.

Trebuie avut în vedere că în medie doza de FSH eliberată de către stilou este cu 18% mai mare comparativ cu o seringă convenţională, de aceea când se schimbă de la seringă la stilou, pot fi necesare mici ajustări ale dozei pentru a preveni administrarea unei doze prea mari.

O schemă de tratament secvenţial se recomandă să înceapă cu administrarea zilnică de **50 IU Puregon, cel puţin 7 zile, până la 14 zile.**

**Recomandăm 14 fiole/lună, maxim 3 cicluri lunare**

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

**Anovulaţia cronică:**

Dacă nu există nici un răspuns ovarian după 7 zile, doza zilnică este crescută treptat până când creşterea foliculară şi/sau concentraţiile plasmatice de estradiol indică un răspuns farmacodinamic adecvat. Este considerată optimă o creştere zilnică a concentraţiilor plasmatice de estradiol de 40 - 100%. Apoi se menţine doza zilnică până când se obţin condiţiile preovulatorii.

Condiţiile preovulatorii se obţin atunci când există dovada ultrasonografică a unui folicul dominant de cel puţin 18 mm diametru şi/sau sunt atinse concentraţiile plasmatice de estradiol de 300 - 900 picograme/ml (1000 - 3000 pmol/l).

De obicei sunt suficiente 7 - 14 zile de tratament pentru atingerea acestui stadiu. În acest moment se întrerupe administrarea de follitropinum beta şi ovulaţia poate fi indusă prin administrarea de gonadotropină corionică umană (HCG).

Doza zilnică trebuie scăzută dacă numărul foliculilor care răspund la tratament este prea mare sau concentraţiile plasmatice de estradiol cresc prea repede, de exemplu mai mult decât dublarea zilnică a concentraţiilor plasmatice de estradiol timp de 2 sau 3 zile. Deoarece foliculii de peste 14 mm pot duce la sarcină, prezenţa unor foliculi preovulatori multipli care depăşesc 14 mm semnalează riscul unei sarcini multiple. În acest caz, administrarea de HCG trebuie întreruptă, iar sarcina trebuie evitată pentru a preveni o sarcină multiplă.

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

Hipersensibilitate la substanţa activă.

Tumori de ovar

Hemoragii vaginale nediagnosticate

Insuficienţă ovariană primară

Chisturi ovariene sau ovare mărite, fără legătură cu boala ovarelor polichistice

Malformaţii ale organelor genitale incompatibile cu sarcina

Fibroame uterine incompatibile cu sarcina

**- Co-morbidităţi:**

**Reacţii adverse:**

Reacţii locale la locul injectării, cum ar fi hematom, roşeaţă, edem local, mâncărime, majoritatea fiind uşoare şi trecătoare. S-au remarcat foarte rar, reacţii generalizate incluzând eritem, urticarie, erupţie cutanată şi prurit. În cazuri foarte rare, ca şi la alte gonadotrofine tratamentul poate fi asociat cu trombembolii.

3% din femei pot dezvolta OHSS.

**- Profil Non-responder:**

Vârsta > 40 ani

Istoric de răspuns ovarian slab anterior

Istoric de chirurgie ovariană

AFC redus, volum ovarian redus

Estradiol scăzut E2 sub 50 pg/mol

Nivel înalt de FSH în ziua a 3-a cm (peste 20 IU/L)

Nivel scăzut de inhibina B (sub 45 PG/MI)

Nivel scăzut de AMH - anticorpi antimulerieni (0.2 - 0.5 ng/MI)

**- Non-compliant:**

**Nu este cazul.**

**VII. Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată**

4 cicluri de tratament

**#M14**

***VIII. Prescriptori:*** *Medici din specialitatea obstetrică-ginecologie şi endocrinologie.*

**#B**

**COMISIA DE OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII PUBLICE**

**DCI: SOLIFENACINUM SUCCINAT**

**I. Definiţia afecţiunii**

**Vezica hiperactivă (OAB-overactive bladder)** este o afecţiune complexă caracterizată prin imperiozitate micţională însoţită sau nu de incontinenţă urinară, asociată de obicei cu polachiurie şi nocturie, în absenţa infecţiei sau a altei patologii dovedite (definiţie ICS - Societatea Internaţională de Continenţă).

**II. Stadializarea afecţiunii**

**TIP SIMPTOME PREZENTE**

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

| **Vezica hiperactivă "uscată"**| **Imperiozitate micţională**, de obicei asociată cu |

| | **polachiurie** şi/sau **nocturie** |

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

| **Vezica hiperactivă "umedă"** | **Imperiozitate micţională**, de obicei asociată cu |

| | **polachiurie** şi/sau **nocturie**, |

| | |

| | plus |

| | |

| | **Incontinenţă urinară** |

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

| **Vezica hiperactivă cu** | **Imperiozitate micţională**, de obicei asociată cu |

| **incontinenţă urinară** | **polachiurie** şi/sau **nocturie**, |

| **predominant prin urgenţă** | |

| | plus |

| | |

| | **Incontinenţă mixtă** având ca şi componentă |

| | principală **incontinenţa urinară prin urgenţă** |

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

| **Vezica hiperactivă cu** | **Imperiozitate micţională**, de obicei asociată cu |

| **incontinenţă urinară** | **polachiurie** şi/sau **nocturie**, |

| **predominant prin stress** | |

| | plus |

| | |

| | **Incontinenţă mixtă** având ca şi componentă |

| | principală **incontinenţa urinară de stress** |

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

| **Incontinenţa urinară de** | **Incontinenţa urinară la efort**, sau după strănut |

| **stress** | sau tuse |

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

| | |

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

**Abrams & Wein. Urology 2000; 55 (5 Suppl): 1 - 2**

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

Tratamentul simptomatic al incontinenţei de urgenţă şi/sau frecvenţei crescute şi urgenţei micţiunilor, aşa cum pot apărea la pacienţii de sex feminin şi masculin cu sindromul vezicii urinare hiperactive.

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

**Doze şi mod de administrare**

**Doze**

Adulţi inclusiv vârstnici

Doza recomandată este de 5 mg solifenacinum succinat o dată pe zi. La nevoie, doza poate fi mărită la 10 mg solifenacinum succinat o dată pe zi.

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea la copii nu au fost încă stabilite. Din acest motiv, solifenacinum succinat nu trebuie utilizat la copii.

**Populaţii speciale**

Pacienţi cu insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată (clearance al creatininei > 30 ml/min). Pacienţii cu insuficienţă renală severă trebuie trataţi cu prudenţă (clearance creatinină </= 30 ml/min) şi nu vor primi mai mult de 5 mg o dată pe zi.

Pacienţi cu insuficienţă hepatică

La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară nu este necesară ajustarea dozei. Pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (scorul Child-Pugh de 7 - 9)

vor fi trataţi cu precauţie fără a depăşi 5 mg o dată pe zi.

Inhibitori potenţi ai citocromilor P450 3A4

Doza maximă de solifenacinum succinat se limitează la 5 mg pe zi în cazul tratamentului simultan cu ketoconazol sau alţi inhibitori potenţi ai CYP3A4 în doze terapeutice, de exemplu ritonavir, nelfinavir, itraconazol.

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

Efectul maxim al solifenacinum succinat poate fi determinat după cel puţin 4 săptămâni.

Rezultatele studiilor clinice au arătat un raport favorabil de eficacitate şi tolerabilitate pentru Solifenacinum atât în tratamentul pe termen scurt, cât şi în tratamentul de lungă durată, (ref Con Keller, LindaCardozo, Christopher Chapple, Francois Haab, Arwin Ridder: **Improved Quality of life in patients with overactive bladder symptoms treated with solifenacin, 2005 BJU International/95, 81 - 85.**)

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

**- Contraindicaţii**

Solifenacinum este contraindicat la

- Pacienţii cu retenţie urinară, tulburări severe gastro-intestinale (incluzând megacolonul toxic), miastenia gravis, glaucomul cu unghi îngust şi la pacienţi cu risc pentru afecţiunile de mai sus.

- Pacienţi cu hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii medicamentului.

- Pacienţi sub hemodializă

- Pacienţi cu insuficienţă hepatică severă

Pacienţi cu insuficienţă renală severă sau cu insuficienţă hepatică moderată, aflaţi în tratament cu un inhibitor potent ai CYP3A4, de exemplu: ketoconazol

**- Reacţii adverse**

Ca urmare a efectului farmacologic al solifenacinului, acesta poate produce reacţii adverse anticolinergice, în general uşoare până la moderate. Frecvenţa reacţiilor adverse anticolinergice este dependentă de doză.

Cea mai frecventă reacţie adversă raportată este uscăciunea gurii. Acesta a apărut la 11% din pacienţii trataţi cu 5 mg o dată pe zi şi la 22% din pacienţii trataţi cu 10 mg o dată pe zi, comparativ cu 4% în cazul pacienţilor trataţi cu placebo. Severitatea reacţiei a fost în general uşoară şi nu a dus decât ocazional la oprirea tratamentului. În general, complianţa la tratament a fost foarte mare (aproximativ 99%) şi aproximativ 90% din pacienţii trataţi cu Vesicare au încheiat perioada de 12 săptămâni de tratament incluse în studiu.

Tabelul de mai jos indică informaţiile obţinute cu solifenacinum succinat în studii clinice.

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

| **Clasificarea MedDRA pe** | **Comune** | **Neobişnuite** | **Rare** |

| **sisteme şi organe** | **> 1/100, < 1/10** | **> 1/1000, < 1/100** | **> 1/10000,** |

| | | | **< 1/1000** |

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

| **Gastro-intestinale** | Constipaţie | Reflux | Obstrucţia |

| | Greaţă | gastro-esofagian | colonului |

| | Dispepsie | Uscăciunea gâtului| Impastarea |

| | Durere abdominală| | fecalelor |

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

| **Infecţii şi infestări** | | Infecţii de tract | |

| | | urinar | |

| | | Cistite | |

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

| **Sistem nervos** | | Somnolenţă | |

| | | Disgeuzie | |

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

| **Tulburări oculare** | Vedere înceţoşată| Uscăciune oculară | |

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

| **Tulburări generale şi la**| | Oboseală | |

| **locul de administrare** | | Edemul membrului | |

| | | inferior | |

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

| **Tulburări toracice,** | | Uscăciune nazală | |

| **respiratorii şi** | | | |

| **mediastinale** | | | |

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

| **Tulburări dermatologice** | | Piele uscată | |

| **şi subcutanate** | | | |

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

| **Tulburări renale şi** | | Dificultăţi | Retenţie |

| **urinare** | | micţionale | urinară |

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

Pe parcursul dezvoltării clinice nu au fost observate reacţii alergice. Totuşi, apariţia reacţiilor alergice nu poate fi exclusă.

**- Co-morbidităţi**

**Atenţionări şi precauţii speciale**

Înainte de începerea tratamentului cu solifenacinum succinat, trebuie evaluate alte cauze ale micţiunilor frecvente (insuficienţă cardiacă sau afecţiune renală). În cazul infecţiei urinare, se va iniţia un tratament antibacterian adecvat.

Solifenacinum succinat se administrează cu precauţie la pacienţii cu:

- risc crescut de retenţie urinară prin obstrucţie subvezicală semnificativă clinic.

- tulburări obstructive gastro-intestinale.

- risc de motilitate gastro-intestinală scăzută.

- insuficienţă renală severă (clearance al creatininei </= 30 ml/min), dozele nu vor depăşi 5 mg la aceşti pacienţi.

- insuficienţă hepatică moderată (scorul Child-Pugh de 7 la 9), dozele nu vor depăşi 5 mg la aceşti pacienţi.

- administrarea concomitentă a unui inhibitor potent al CYP3A4, de exemplu ketoconazol.

- hernie hiatală/reflux gastroesofagian, pacienţi sub tratament cu medicamente care exacerbează esofagita (cum ar fi bifosfonaţi).

- neuropatie autonomă.

Siguranţa şi eficacitatea nu au fost încă stabilite la pacienţi cu etiologie neurogenică a hiperactivităţii detrusorului.

Pacienţilor cu probleme de intoleranţă ereditară la galactoză, deficit de Lapp lactază sau tulburări în absorbţia glucozei-galactozei nu li se va indica acest produs.

Efectul maxim al solifenacinum succinat poate fi determinat după cel puţin 4 săptămâni.

**Sarcina şi alăptarea**

**Sarcina**

Nu există date disponibile de la femei însărcinate în timpul tratamentului cu solifenacinum. Studiile la animale nu indică efecte directe nocive asupra fertilităţii, dezvoltării embrionare şi fetale sau asupra naşterii. Riscul potenţial la om este necunoscut. Ca urmare, se recomandă precauţie în administrarea la gravide.

**Alăptare**

Nu există date despre excreţia Solifenacinului în laptele matern. La şoareci, solifenacinum şi/sau metaboliţii săi au fost excretaţi în lapte, determinând o incapacitate de a supravieţui dependentă de doză. Ca urmare, utilizarea solifenacinum succinat se evită în timpul alăptării.

**- Non-respondenţi**

Nu există date clinice.

**- Non-complianţi**

În general, complianţa la tratament a fost foarte mare (aproximativ 99%) şi aproximativ 90% din pacienţii trataţi cu Vesicare au încheiat perioada de 12 săptămâni de tratament incluse în studiu.

**Referinţă: Rezumatul Caracteristicilor Produsului Vesicare 5 mg şi 10 mg**

**VII. Prescriptori**

Medicii specialişti ginecologi, urologi şi uroginecologi cu respectarea protocolului actual, iar la recomandarea acestora pot continua prescripţia şi medicii de familie pentru perioada stabilită de către medicul specialist.

**COMISIA DE OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII PUBLICE**

**DCI: TOLTERODINUM/SOLIFENACINUM SUCCINAT**

**Indicaţii**

**Tolterodina** şi **Solifenacin** fac parte **din arsenalul terapeutic de primă linie**, folosit în tratamentul medicamentos în caz de **vezică urinară hiperactivă** cu simptome de **incontinenţă urinară**, **frecvenţă crescută a micţiunilor** şi **incontinenţă prin imperiozitate**. De asemenea sunt indicate ca şi terapie complementară în tratamentul vezicii neurologice şi enurezis nocturn.

**Tratament**

**Doze**

**• Tolterodinum**

Pentru comprimatele cu eliberare rapidă se administrează oral 2 mg de două ori pe zi. Doza poate fi redusă la 1 mg de două ori pe zi funcţie de răspunsul individual şi toleranţă. Pentru capsulele cu eliberare prelungită se administrează oral 4 mg o dată pe zi, doză ce poate fi redusă la 2 mg o dată pe zi. Capsulele se înghit întregi asociate cu lichide. În caz de reducere semnificativă a funcţiei renale sau hepatice nu se administrează mai mult de 1 mg de două ori pe zi în cazul comprimatelor cu eliberare rapidă şi nu mai mult de 2 mg o dată pe zi pentru capsulele cu eliberare prelungită.

**• Solifenacinum**

Doza zilnică recomandată este de 5 mg/zi. Dacă această doză este bine tolerată, aceasta poate fi crescută până la 10 mg/zi. Comprimatele de solifenacin se înghit întregi, asociate cu lichide. Pentru pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică, doza zilnică nu trebuie să depăşească 5 mg/zi.

**#M13**

*[****DCI: PREDNISONUM****] \*\*\* Abrogat*

**#B**

**DCI: CINACALCET HIDROCLORID**

**Indicaţii**

Cinacalacet hidroclorid este recomandat în BCR stadiul 5 dializă, ca terapie de linia a treia a hiperparatiroidismului sever, în cazuri selecţionate:

1. iPTH peste 300 pg/mL (peste 5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) la două determinări consecutive în interval de 3 luni;

2. absenţa corectării iPTH sub tratamentul cu calcitriolum/alfacalcidolum sau imposibilitatea continuării terapiei cu aceştia datorită hipercalcemiei (calcemie totală corectată > 10.2 mg/dL) şi hiperfosfatemiei (> 5.5 mg/dL) recurente chiar după reducerea calciului în dializant, optimizarea terapiei de reducere a fosfatemiei şi reducerea dozelor;

3. calcemie totală corectată >/= 8,4 mg/dL;

4. aluminemie < 20 µg/L sau între 20 - 60 µg/L, dacă testul la desferioxamină este negativ.

**Tratament**

**Ţinta tratamentului**

Controlul hiperparatiroidismului sever (vezi mai sus) şi a valorilor calciului şi fosfaţilor serici (vezi mai sus).

**Doze**

Doza de iniţiere: 30 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în timpul meselor sau imediat după masă.

Doza de întreţinere: între 30 - 180 mg/zi şi trebuie individualizată (uzual 60 - 90 mg/zi).

Ajustarea dozei: se face la 2 - 4 săptămâni prin creşterea secvenţială a dozei cu câte 30 mg până la atingerea valorilor recomandate ale iPTH (150 - 300 pg/mL), fără apariţia hipocalcemiei: 30 mg/zi -> 30 mg x 2/zi -> 90 mg/zi -> 60 mg x 2/zi -> 90 mg x 2/zi, în funcţie de:

1. în funcţie de calcemie (clinic şi paraclinic):

a. calcemie totală corectată > 8,4 mg/dL - doza de cinacalcet este menţinută sau crescută pentru a atinge obiectivul terapeutic de reducere a iPTH;

b. calcemie totală corectată între 7,5 - 8,4 mg/dL şi/sau apariţia semnelor clinice de hipocalcemie - se reduce doza cinacalcet cu 30 mg/zi, se adaugă sau se cresc dozele sărurilor de calciu, se creşte concentraţia calciului în dializant la 3,5 mEq/L (1,75 mmol/L), se adaugă sau se cresc dozele derivaţilor vitaminei D (dacă fosfatemia este < 5,5 mg/dL şi produsul fosfo-calcic < 55 mg2/dL2). Dacă persistă semnele clinice de hipocalcemie şi reducerea calcemiei totale corectate după aceste măsuri terapeutice, va fi întreruptă temporar administrarea cinacalcet;

c. calcemie totală corectată sub 7,5 mg/dL - se întrerupe temporar administrarea cinacalcet. După creşterea calcemiei > 8,4 mg/dL şi dispariţia semnelor clinice de hipocalcemie, administrarea cinacalcet poate fi reluată cu doza imediat inferioară celei pe care o urma bolnavul în momentul incidentului.

2. în funcţie de nivelul iPTH seric:

a. între 150 - 300 pg/mL - se menţine aceeaşi doză;

b. peste 300 pg/mL - se creşte doza cinacalcet treptat, cu câte 30 mg/zi la 2 - 4 săptămâni interval, până la atingerea obiectivului terapeutic, fără apariţia hipocalcemiei;

c. sub 150 pg/mL - se întrerupe administrarea cinacalcet.

**Întreruperea administrării**

Este recomandată în caz de:

1. Hipocalcemie (calcemia totală corectată sub 7,5 mg/dL).

2. Hipocalcemie (calcemie totală corectată între 7,5 - 8,4 mg/dL) cu semne clinice persistente de hipocalcemie.

3. iPTH sub 150 pg/mL.

4. Neresponsivitate la cinacalcet:

a. persistenţa iPTH peste 500 - 800 pg/mL (peste 8 - 12 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) după ajustarea corectă a dozelor de cinacalcet şi utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate;

b. apariţia complicaţiilor clinice ale hiperparatiroidismului sever (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului muşchiului cvadriceps, calcificări metastatice).

**Monitorizare**

1. Calcemie (calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific sau calcemia totală corectată) - săptămânal în fazele de iniţiere şi ajustare a dozei, apoi lunar;

2. Fosfatemie şi produs fosfo-calcic - săptămânal în fazele de iniţiere şi ajustare a dozei, apoi lunar;

3. iPTH - lunar în fazele de iniţiere şi ajustare a dozei, apoi trimestrial;

4. Aluminemie - anual.

**Prescriptori**

Prescrierea şi monitorizarea tratamentului cu cinacalcet hidrocloric va fi efectuată de către medicii nefrologi, cu aprobarea comisiilor CNAS. Bolnavilor dializaţi nu li se pot prescrie şi elibera reţete prin farmacii cu circuit deschis pentru cinacalcet hidrocloric, deoarece tratamentul tulburărilor metabolismului mineral este inclus în serviciul de dializă.

**DCI: CETRORELIXUM**

**I. Definiţia afecţiunii:**

**Infertilitate:** absenţa concepţiei după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundităţii lunare în populaţia generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se aşteaptă ca 86 - 94% dintre cupluri să obţină o sarcină.

**Indicaţii ale stimulaţiei ovariene în infertilitate:**

1. Disfuncţii ovulatorii:

- Oligoovulaţia (ovulaţii rare, neregulate)

- Anovulaţia (ovulaţie absentă, inclusiv boala ovarului polichistic)

- Deficienţe ale fazei luteale

2. Infertilitate de cauză neexplicată

3. Stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit sever de FSH şi LH. Administrarea concomitentă de FSH şi LH, tratament de primă intenţie.

CLASIFICAREA DISFUNCŢIILOR OVULATORII (OMS)

**OMS Grup I:** Disfuncţii hipotalamo-hipofizare, amenoree, fără producţie de estrogeni endogeni.

Nivel de prolactină normal. Nivel

FSH scăzut, nivel LH scăzut (hipogonadism hiopogonadotrop)

Indicaţie terapeutică: administrarea de prima intenţie de FSH şi LH

**OMS Grup II:** Disfuncţii hipotalamo-hipofizare, disfuncţii ale ciclului menstrual, deficienţe ale fazei luteale. Producţie endogenă de estrogeni adecvată. Nivel de prolactină normal. Nivele de FSH normal sau scăzut.

**II. Stadializarea afecţiunii:**

Afecţiune cronică

**Indicaţiile tratamentului:**

Prevenirea ovulaţiei premature la pacientele aflate în perioada stimulării ovariene.

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

- Vârsta: minimă 18 ani

- Sex: feminin

**Parametri clinico-paraclinici:**

- Absenţa afecţiunilor care contraindică sarcina

- Absenţa infecţiilor genitale acute în momentul începerii tratamentului

- Frotiu PapaNicolau - normal

- Culturi sterile din col şi sperma partenerului

- Uter şi cel puţin o trompă permeabile

- FSH bazal < 10 ml/ml

- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

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

Cetrorelixum 0,25 mg se administrează injectabil subcutanat în peretele abdominal inferior.

Prima administrare de cetrorelixum 0,25 mg trebuie efectuată sub supravegherea unui medic şi în condiţii ce permit instituirea de urgenţă a tratamentului în cazul apariţiei reacţiilor alergice/pseudoalergice. Următoarea injecţie poate fi autoadministrată dacă pacienta este avertizată asupra semnelor şi simptomelor care pot indica hipersensibilitatea, consecinţele acesteia şi necesitatea unei intervenţii medicale imediate.

Conţinutul unui flacon (0,25 mg cetrorelixum) se administrează injectabil o dată pe zi, la interval de 24 ore, fie dimineaţa, fie seara. După prima administrare se recomandă ţinerea sub observaţie a pacientei timp de 30 minute pentru siguranţa că nu apar reacţii alergice/pseudoalergice. Măsurile de tratament în cazul unor astfel de situaţii trebuie să fie disponibile urgent.

Administrarea matinală: Tratamentul cu cetrorelixum 0,25 mg trebuie început în ziua a 5-a sau a 6-a a stimulării ovariene (aproximativ la 96 până la 120 ore după iniţierea stimulării ovariene) cu gonadotrofine urinare sau recombinante şi se continuă pe tot parcursul tratamentului cu gonadotrofine inclusiv în ziua de inducere a ovulaţiei.

Administrarea de seară: Tratamentul cu cetrorelixum 0,25 mg trebuie început în ziua a 5-a a stimulării ovariene (aproximativ la 96 ore până la 108 ore după iniţierea stimulării ovariene) cu gonadotrofine urinare sau recombinante şi se continuă pe tot parcursul tratamentului cu gonadotrofine până în seara precedentă zilei de inducere a ovulaţiei.

Numărul de cicluri de tratament este variabil în funcţie de răspunsul individual la tratament al pacientei.

**SCHEMA DE TRATAMENT CU ANTAGONIŞTI GnRH (CETRORELIXUM):**

**1. Administrare de FSH 150 UI în zilele: 2, 3, 4, 5, 6 ale ciclului**

**2. Administrare de antagonist GnRH (Cetrorelixum): 0,25 mg în ziua 5 sau 6 a ciclului (în funcţie de ora administrării)**

**3. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 7 a ciclului (endometru trilaminar 8 mm, foliculul dominant ~ 14 mm)**

**4. Administrare de FSH 225 UI şi 0,25 mg Cetrorelixum/zi în zilele (5), 6, 7, 8, 9 ale ciclului**

**5. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 10 a ciclului (endometru trilaminar 10 mm, foliculul dominant > 17 mm)**

**6. Administrare hCG 10000 UI în ziua a 10-a ciclului**

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

**Parametrii clinici:**

**Evaluarea cuplului:**

a. Anamneza ambilor parteneri:

1. Vârstă, greutate, stare civilă, durata infertilităţii, metode de contracepţie utilizate şi durata de timp, stil de viaţă (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slăbire), obiceiuri alimentare, condiţie fizică, animale de casă, riscuri legate de profesie, expunere la radiaţii sau toxice, traume, stres.

2. Antecedente medicale familiale: afecţiuni genetice, afecţiuni maligne.

3. Antecedente medicale personale: sarcini anterioare şi evoluţia lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infecţii pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vieţii sexuale (disfuncţii sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secreţie de mucus, conizaţie, elecrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual, hirsutism, galactoree etc.), alergii, boli cu transmitere sexuală, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculară, varicocel, boli infecţioase şi vaccinări.

4. Anamneză specifică partenerului masculin: ocupaţia (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infecţii (orhite, epididimite, tuberculoză, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazină, alcool, nicotină), funcţia sexuală (frecvenţa coitului, erecţie/ejaculare)

b. Depistarea factorilor de risc care reduc şansele de succes ale tratamentului

c. Depistarea apariţiei situaţiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament

**Parametrii paraclinici:**

1. Investigaţii paraclinice ce trebuiesc efectuate înaintea începerii tratamentului:

**INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ**

**A. Investigaţii generale:**

Examen clinic general: înălţime, greutate, palpare sâni, palpare abdomen, examenul pelvisului

Hemoleucogramă

Grupa sanguină

Screening pentru Hepatita B şi HIV

Frotiu cervico-vaginal

Mamografie după vârsta de 35 - 40 ani

Testarea imunităţii la rubeolă, eventual varicelă

Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol în ziua a 3-a a ciclului

Monitorizarea ovulaţiei

Ecografie genitală

**B. Investigaţii suplimentare în funcţie de patologia individuală:**

Analize hormonale: TSH, Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B

Testări: Chlamydia, Mycoplasme, Toxoplasma, Listeria

Histerosalpingografia

Laparascopie

Investigaţii imunologice

Investigaţii genetice

Biopsie de endometru în ziua 21 a ciclului

Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici în sânge sau secreţie vaginală

**INVESTIGAREA PARTENERULUI MASCULIN**

**MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI:**

**A. Ecografie transvaginală**

**Periodicitate:** în ziua 2, 7, 10, 14 a ciclului

Se recomandă monitorizare ecografică zilnică la un diametru al folicului > 14 mm.

• Când foliculul dominant are un diametru egal sau mai mare de 17 mm se administrează hCG sau r- hCG, pentru declanşarea ovulaţiei

• Se recomandă raport sexual a doua zi după administrarea de hCG

\* Ecografia transvaginală este suficientă pentru luarea deciziilor legate de schemele de tratament în 88% din cazuri

**Se urmăreşte ecografic:**

a. evaluarea dezvoltării endometrului (se estimează o grosime minimă de 8 mm la momentul ovulaţiei)

b. evaluarea numărului şi mărimii foliculilor ovarieni

**2. Analize hormonale:**

- Dozare de Estradiol în ziua 2, 7 şi 14: se estimează 150 - 200 pg/ml pentru un folicul evolutiv

- Dozare de Progesteron în ziua 21 - 23: nivelul ideal < 1 ng/ml (1650 - 3300 pmol/l)

**Analize hormonale suplimentare:**

- Determinarea pick-ului de LH seric/urinar în ziua 8 - 9 (dacă LH > 10 UI/I şansa de succes este redusă)

- Temperatura bazală

**EVALUAREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:**

Estradiolul plasmatic

normal > 1100 pmol/l (250 - 300 pg/ml)

dacă > 3000 pmol/l (> 900 pg/ml) există **risc de hiperstimulare**

Prezenţa mai mult de 3 foliculi preovulatori cu dimensiuni de peste 14 mm diametru.

**SCĂDEREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:**

- reducerea dozei de FSH

- amânarea administrării de hCG (coasting)

- anularea ciclului înainte de administrarea de hCG, dacă există peste 3 foliculi cu diametru mai mare de 16 mm sau peste 6 foliculi cu diametru mai mare de 13 mm, sau dacă nivelul estradiolului este > 3000 pg/ml, (sau se recomandă înlocuirea hCG cu Progesteron pentru susţinerea luteală)

- se poate face reducţie foliculară

**EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:**

**Debut:** imediat postovulator

**Forma uşoară:**

- discomfort abdominal

- creştere în greutate

- distensie abdominală uşoară

- ovare de 5 - 8 cm diametru

**Conduita terapeutică:**

- tratament conservator, simptomatic, ambulator

- hidratare, măsurarea greutăţii şi urmărirea diurezei

- evitarea eforturilor şi a raportului sexual

- administrare de analgetice orale

**Forma medie:**

- greaţă, vomă, durere abdominală

- dispnee

- distensie abdominală, ascită moderată

- ovare < 12 cm diametru

**Conduita terapeutică:**

- tratament conservator, simptomatic, ambulator

- hidratare, măsurarea greutăţii şi urmărirea diurezei

- evitarea eforturilor şi a raportului sexual

- administrare de analgetice orale

**Forma severă:**

- ascită, hidrotorax, distensie abdominală marcată

- hemoconcentraţie, hipovolemie, oligurie

- insuficienţă renală, tromboembolism, ruptură ovariană

**Conduita terapeutică:**

- spitalizare, monitorizare clinică şi paraclinică

- reechilibrare hidroelectrolitică

- administrare de albumină şi heparină

- prudenţă deosebită în administrarea de diuretice

- paracenteză, toracocenteză

**3. Criterii de eficienţă a tratamentului (criterii de maturare foliculară):**

Foliculul dominant > 17 mm sau 2 - 3 foliculi > 15 mm

Estradiol > 150 pg/ml/folicul

**4. Factori de risc:**

- vârstă tânără

- masă corporală redusă

- sindromul ovarelor polichistice

- valoare mare sau rapid crescătoare a estradiolului > 2500 pg/ml

- dezvoltarea a numeroşi foliculi intermediari cu dimensiuni de 10 - 14 mm

- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

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

**1. Reacţii adverse:**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau orice analog structural de GnRH, hormoni peptidici sau oricare dintre excipienţi

Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

**2. Co-morbidităţi:** Paciente cu afecţiuni renale sau hepatice moderate sau severe

**3. Sarcina şi alăptarea**

**4. Menopauza**

**VII. Reluare tratament (condiţii)** - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată

În cazul lipsei de răspuns la tratamentul cu gonadotropi sau a unui răspuns excesiv sau a întreruperii tratamentului de către medicul specialist în cazul apariţiei unei reacţii adverse, tratamentul cu cetrorelixum este reluat la următorul ciclu de tratament în aceleaşi condiţii de prescriere.

Numărul de cicluri de tratament este stabilit de către medicul specialist în funcţie de răspunsul individual al pacientei.

**#M14**

***VIII. Prescriptori:*** *Medici din specialitatea obstetrică-ginecologie şi endocrinologie.*

**#B**

**COMISIA DE OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII PUBLICE**

**#M6**

***PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ACROMEGALIE ŞI GIGANTISM***

***I. Criterii de diagnostic:***

*1. examen clinic endocrinologic: semne şi simptome de activitate a bolii: hiperhidroză, artralgii, astenie, cefalee, extremităţi în curs de lărgire şi semne date de expansiunea tumorii hipofizare: sindrom neurooftalmic, cefalee, semne de insuficienţă hipofizară etc.*

*2. determinarea hormonului de creştere (GH) în cursul probei de toleranţă orală la glucoză (OGTT) sau GH seric bazal, minim 4 determinări la interval de 4 ore (la pacienţii diabetici)*

*3. determinarea insulin-like growth factor (IGF1) cu referinţă faţă de grupele de vârstă şi sex din România.*

*4. imagistică - rezonanţa magnetică nucleară (RMN), tomografie computerizată (CT) hipofizare sau de regiunea suspectată de tumoră*

*5. Anatomopatologie cu imunohistochimie.*

***Diagnosticul pozitiv*** *de acromegalie activă se pune pe baza semnelor clinice şi se certifică prin GH nesupresibil sub 1 ng/ml în cursul OGTT şi IGF1 crescut pentru vârstă şi sex (vezi punctul 3 anterior). În cazul pacienţilor cu diabet zaharat, în loc de OGTT se calculează media/24 h a GH bazal; o valoare peste 2,5 ng/ml confirmă acromegalia activă cu risc crescut pentru complicaţii.*

***Aceste cut-offuri nu se aplică la pacienţii cu vârsta sub 18 ani, la care rezultatele se vor interpreta în funcţie de stadiul pubertar, vârstă şi sex.***

*Există şi cazuri de acromegalie cu discordanţă între GH şi IGF1, ceea ce nu exclude tratamentul bolii.*

***Diagnosticul etiologic*** *se face prin imagistica tumorii hipofizare sau extrahipofizare, care în majoritatea cazurilor este un macroadenom hipofizar (diametru > 1 cm), rareori un microadenom.*

***Diagnosticul de certitudine*** *este cel histopatologic, cu imunohistochimia care evidenţiază celulele somatotrope.*

***II. Tratament***

***Obiective:***

*a. înlăturarea tumorii,*

*b. inhibarea hipersecreţiei de GH şi normalizarea nivelelor IGF-1,*

*c. prevenirea sau corectarea complicaţiilor pentru a asigura o durată de viaţă egală cu a populaţiei generale.*

***Metode terapeutice:***

*1. chirurgia tumorii hipofizare*

*2. tratamentul medicamentos (de scădere a secreţiei de GH, de scădere a IGF1)*

*3. radioterapia hipofizară*

***1. Chirurgia hipofizară transsfenoidală*** *este tratamentul de elecţie pentru:*

*- microadenoamele şi macroadenoamele hipofizare secretante de GH neinvazive (fără extensie în sinusul cavernos sau osoasă), cu diametrul maxim sub 2 cm*

*- atunci când tumora determină simptome compresive, în absenţa contraindicaţiilor. Chirurgia transfrontală este foarte rar indicată.*

*În cazul tumorilor de peste 2 cm a căror evoluţie locală sau a căror secreţie nu poate fi controlată medicamentos, reducerea volumului tumoral prin chirurgie hipofizară reprezintă o măsură necesară pentru controlul adecvat al bolii.*

*Complicaţiile chirurgiei transsfenoidale sunt rare şi cuprind: fistula cu scurgere de lichid cefalorahidian, pareza oculomotorie tranzitorie, deteriorarea câmpului vizual, afectarea arterei carotide şi epistaxisul (apar la mai puţin de 1% dintre pacienţi).*

*Contraindicaţiile chirurgiei sunt cardiomiopatia severă cu insuficienţă cardiacă, boala respiratorie severă sau alte afecţiuni cu risc anestezic/chirurgical crescut.*

***2. Tratamentul medicamentos reprezintă prima sau a doua linie de intervenţie terapeutică:***

***a) Agoniştii dopaminergici*** *(bromocriptina, cabergolina). Monoterapia cu cabergolină s-a dovedit a fi eficace la mai puţin de 10% dintre pacienţi. Indicaţii:*

*- când pacientul preferă medicaţia orală - la pacienţi cu nivele mult crescute ale prolactinei şi/sau nivele GH şi IGF-1 modest crescute - ca terapie adiţională la agoniştii de somatostatin la pacienţii parţial responsivi la o doză maximală, în doză de 2 - 4 mg/săptămână.*

*Există dovezi ca tratamentul cu doze mari de cabergolină pe perioade lungi de timp sunt asociate cu apariţia disfuncţiilor valvulare cardiace. Deşi la pacienţii care primesc dozele convenţionale din tumorile hipofizare nu s-au găsit valvulopatii, se recomandă ca pacienţii să fie monitorizaţi prin efectuarea de ecocardiografie.*

***b) Analogii de somatostatin*** *(octreotid, lanreotid etc.) - se leagă de subtipurile 2 şi 5 de receptori de somatostatin, având efect antisecretor pentru GH şi determinând scăderea volumului tumoral. Ei par a fi echivalenţi din punctul de vedere al controlului simptomatologiei şi al scăderii hipersecreţiei de GH.*

*Efecte adverse: balonarea şi crampele abdominale în primele luni de tratament. Frecvent apar multipli calculi biliari mici şi nămol biliar dar rar se produce colecistită. Scăderea secreţiei de insulină cu agravarea diabetului poate surveni la unii dintre pacienţi. Au existat câteva cazuri de pancreatită.*

***c) Antagonistul receptorului de GH (pegvisomant) -*** *este indicat la pacienţii cu niveluri persistent crescute de GH şi IGF-1 în pofida tratamentului maximal cu alte preparate medicamentoase. Poate fi administrat ca monoterapie sau în combinaţie cu un agonist de somatostatin. Efecte adverse: anomalii ale funcţiei hepatice şi creşterea tumorii (< 2% din pacienţi).*

***3. Radioterapia hipofizară*** *este o metodă de a treia linie terapeutică; este indicată la:*

*- pacienţii la care nu s-a obţinut normalizarea nivelurilor hormonale prin chirurgie şi tratament medicamentos în doză maximă timp de 6 luni.*

*- pacienţi la care nu s-a obţinut normalizarea nivelurilor hormonale prin tratament medicamentos în doză maximă timp de 6 luni şi au contraindicaţii la chirurgie*

*- pacienţi cu contraindicaţii pentru tratamentul medicamentos*

*Efectele radioterapiei se evaluează după o perioadă de 10 - 15 ani în cazul radioterapiei convenţionale şi 2 - 5 ani în cazul radiochirurgiei stereotactice (Gamma Knife şi Cyber Knife).*

*Complicaţiile radioterapiei: insuficienţă hipofizară, nevrită optică, complicaţii cerebrovasculare, riscul apariţiei unor tumori secundare.*

***PROTOCOL DE TRATAMENT***

***Indicaţii:***

*1. În* ***microadenoamele hipofizare (< 10 mm) şi tumorile hipofizare cu diametrul de 10 - 20 mm,*** *chirurgia este tratamentul primar. În cazul în care rezecţia nu este completă, se administrează tratament medicamentos conform protocolului (analogi de somatostatin, terapie combinată); dacă efectul este parţial după 6 luni cu doza maximă de tratament medicamentos, se aplică radioterapia şi se continuă tratamentul medicamentos până ce radioterapia are efect (minim 5 ani).*

*2. În* ***tumorile hipofizare mari (peste 20 mm),*** *fără sindrom neurooftalmic, la care rata de succes a rezecţiei complete a tumorii este de sub 40%, se începe cu terapie medicamentoasă (analogi de somatostatin). Dacă răspunsul este parţial după 6 luni de tratament cu doza maximă de analog de somatostatină, se recomandă tratamentul chirurgical, pentru reducerea masei tumorale. Dacă medicaţia şi chirurgia nu normalizează producţia de GH şi/sau IGF1, se adaugă radioterapia supravoltată sau radiochirurgia.*

*3. În cazul tumorilor cu* ***sindrom neurooftalmic, apoplexie hipofizară sau hipertensiune intracraniană,*** *chirurgia se practică cu prioritate.*

***III. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ***

***1. Categorii de pacienţi eligibili***

*Pacientul prezintă acromegalie în evoluţie şi se încadrează în una din următoarele situaţii:*

*A. Pacienţi cu macroadenoame hipozare cu diametrul de peste 2 cm, macroadenoame invazive cu extensie în sinusul cavernos sau osoasă, dar care nu determină efect de compresie pe chiasma optică,*

*B. Postoperator, în condiţiile menţinerii criteriilor de acromegalie activă, indiferent de mărimea tumorii restante,*

*C. Pacienţi operaţi şi iradiaţi, nevindecaţi după dublă terapie,*

*D. Postiradiere, în primii 10 ani după radioterapie în condiţii de contraindicaţie chirurgicală motivată medical şi specificată în dosarul pacientului. Pacienţii din această categorie pot beneficia de tratament cu analogi de somatostatină în situaţia menţinerii contraindicaţiei pentru intervenţia chirurgicală, contraindicaţie motivată medical în dosarul pacientului. Pacienţii care au depăşit 10 ani de la ultima iradiere hipofizară vor fi reevaluaţi în vederea terapiei chirurgicale, iar în cazul menţinerii contraindicaţiei chirurgicale se va indica o nouă cură de radioterapie, după care pot redeveni eligibili pentru tratamentul cu analogi de somatostatină.*

*E. \* La pacienţii sub 18 ani indicaţia, schema de tratament şi posologia vor fi individualizate.*

*------------*

*\* Cazurile vor fi supuse discuţiei în consiliile medicale din centrele universitare în care se face evaluarea, diagnosticarea şi recomandarea terapiei (opinia comisiei de experţi).*

***2. Evaluări pentru iniţierea tratamentului***

*Vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog dintr-o clinică universitară.*

***2.1. Evaluarea minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului (evaluări nu mai vechi de 6 luni):***

*A. Caracteristici clinice de acromegalie activă, certificate obligatoriu de:*

*a. Supresia GH în test oral de toleranţă la glucoză - TOTG (75 g glucoză p.o. la adulţi, respectiv 1,75 g/KgC, maxim 75 g la copii)*

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

*| data | 0 min | 30 min | 60 min | 120 min |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Glicemia | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| GH | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Interpretare: în acromegalia activă GH seric este peste 1 ng/ml în cursul TOTG, în toate probele. Acest test nu se va efectua la pacienţii cu diabet zaharat.*

*b. Curba de GH seric în 24 ore (minim 4 probe GH recoltate la intervale de 4 ore) va înlocui TOTG la pacienţii cu diabet zaharat. Media GH pe 24 ore >/= 2,5 ng/ml confirmă acromegalie activă.*

*c. IGF1. Cel puţin două valori crescute, în prezenţa tabloului clinic sugestiv, susţin diagnosticul de acromegalie activă, indiferent de valoarea GH.*

*d. Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau RMN pentru localizare: intraselară/cu expansiune extraselară, dimensiuni: diametre maxime - cranial, transversal.*

*N.B. Absenţa restului tumoral la examenul imagistic postoperator în condiţiile criteriilor a. b. sau c. prezente, nu exclude eligibilitatea la tratament.*

*B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicaţiilor (susţinute prin documente anexate), a terapiei urmate şi a contraindicaţiilor terapeutice (susţinute prin documente anexate).*

***2.2. Evaluări complementare*** *(nu mai vechi de 6 luni) sunt necesare în dosarul pacientului pentru a preveni şi evidenţia complicaţiile şi a indica medicaţia adjuvantă.*

*- Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată (la pacienţii diabetici), profil lipidic, transaminaze, uree, creatinină*

*- Dozări hormonale: prolactină, cortizol plasmatic bazal 8 - 9 a.m. fT4, TSH, gonadotropi + Estradiol (la femei de vârstă fertilă) sau gonadotropi + Testosteron 8 - 9 a.m. (la bărbaţi).*

*- Ex oftalmologic: FO, câmp vizual*

*- Electrocardiograma (EKG)*

*- Ecografie colecist*

***2.3.*** *Evaluări suplimentare pentru depistarea eventualelor complicaţii (nu sunt obligatorii pentru includerea în program, dar au importanţă pentru prioritizarea accesului la terapia gratuită, atunci când CJAS o cer):*

*- Consult cardiologic clinic, echocardiografie - criterii pentru complicaţiile cardiovasculare*

*- Colonoscopie - criteriu pentru depistarea şi tratarea polipilor colonici cu potenţial malign*

*- Polisomnografie cu şi fără respiraţie sub presiune (CPAP)*

*- criterii pentru depistarea şi tratarea apneei de somn*

***IV. DOZE***

***LANREOTID (Lanreotidum PR/Lanreotidum AUTOGEL)***

*Administrarea se va face în ambulator sau spitalizare de zi (la iniţiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor pentru monitorizarea tratamentului. Pentru* ***Lanreotidum PR:*** *se recomandă începerea tratamentului cu doza de 30 mg, în injectare intramusculară la 14 zile. Dacă se obţine un control terapeutic optim se poate înlocui Lanreotidum PR 30 mg la 14 zile cu Lanreotidum Autogel 120 mg subcutanat la 56 zile. În condiţii de eficienţă scăzută la Lanreotidum PR 30 mg la 14 zile timp de 3 luni, se va creşte doza de Lanreotidum PR la 30 mg la 7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg la 28 zile.*

***OCTREOTID (Octreotidum LAR)***

*Administrarea se va face în ambulator sau spitalizare de zi (la iniţiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.*

*Se recomandă începerea tratamentului cu doza de 20 mg Octreotidum LAR administrat intramuscular la intervale de 4 săptămâni (28 zile), timp de 3 luni. În condiţii de eficienţă scăzută la această doză, se va administra Octreotidum LAR 30 mg la 28 zile. Pentru pacienţii insuficient controlaţi cu doza de Octreotidum LAR 30 mg/28 zile, doza se poate creşte la 40 mg/28 zile.*

*Pentru pacienţii cu control clinic al simptomelor de acromegalie, cu concentraţiile de GH sub 1 ng/l şi cu nivele scăzute de IGF-1 se poate reduce doza de analogi de somatostatin (octreotidum LAR) sau se poate creşte intervalul de administrare (Lanreotidum PR sau Autogel) la recomandarea medicului endocrinolog*

***V. MONITORIZAREA ACROMEGALIILOR ÎN TIMPUL TERAPIEI CU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ***

*Monitorizarea va fi efectuată de un* ***medic specialist endocrinolog, dintr-o clinică universitară.***

***1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):***

*În primul an de tratament: din 3 în 3 luni până la stabilirea dozei terapeutice cu eficacitate optimă, apoi evaluări anuale.*

*Evaluările vor cuprinde:*

*- GH bazal (minim 4 probe la 4 ore interval sau minim 5 probe la 30 minute interval) sau GH în TTOG, IGF1 seric, glicemie a jeun şi hemoglobina glicozilată (la pacienţii diabetici)*

*- examen oftalmologic: FO, câmp vizual (la 6 luni de tratament, apoi anual)*

*- ecografie de colecist (la 6 luni de tratament, apoi anual)*

*- examene imagistice hipofizare (la 6 luni de tratament, apoi anual)*

*- EKG şi analize curente;*

*După 3 ani de tratament fără întrerupere, la pacienţii cu valori hormonale normalizate sub tratament (eficienţa terapeutică optimă), medicaţia cu analog de somatostatin va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistenţa bolii active. Reevaluarea va cuprinde toate cele din evaluarea iniţială. Pacienţii cu valori hormonale parţial controlate sub tratament vor putea să continue tratamentul fără a face pauza terapeutică.*

***2. Criterii de eficacitate terapeutică:***

*A. Criterii de control terapeutic optim:*

*• Simptomatologie controlată*

*• GH valoare medie pe 24 ore sub 2,5 ng/ml sau GH în TOTG sub 1 ng/ml*

*• IGF1 normal pentru vârstă şi sex*

*B. Criterii pentru răspuns parţial (incomplet)*

*• Simptomatologie controlată*

*• GH mediu bazal peste 2,5 ng/ml, dar care s-a redus cu peste 50% faţă de cel înregistrat înainte de tratament la media profilului GH pe 24 ore*

*• IGF1 crescut, dar care s-a redus cu > 50% din valoarea iniţială*

***3. Criterii de ineficienţă terapeutică:***

*• Simptomatologie specifică de acromegalie evolutivă sau*

*• media GH seric bazal (minim 4 probe la 4 ore interval) peste 2,5 ng/ml, ale căror valori nu s-au redus cu peste 50% faţă de cele înregistrate înainte de tratament la media profilului GH pe 24 ore.*

*• IGF1 crescut, care nu s-a redus cu > 50% din valoarea iniţială (apreciată cu aceeaşi metodă de dozare după acelaşi standard).*

*• Masa tumorală hipofizară evolutivă.*

***VI. ALGORITM TERAPEUTIC***

*A. La iniţierea terapiei cu analog de somatostatin avizul Comisiei Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate va fi dat pentru 6 luni de tratament cu doza minimă de 30 mg Lanreotidum PR la 14 zile sau 20 mg octreotidum LAR la 4 săptămâni.*

**#M14**

*B. Dacă după primele 3 luni de tratament răspunsul este parţial, medicul curant poate administra doze mai mari: lanreotidum PR 30 mg im la 7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg sc la 4 săptămâni, respectiv octreotidum LAR 30 mg im la 28 zile.*

*Pentru Octreotidum LAR, după 3 luni de tratament cu 30 mg im la 28 zile, dacă răspunsul este parţial, medicul curant poate creşte doza la 40 mg la 28 zile.*

*C. Dacă sunt îndeplinite criteriile de eficienţă terapeutică optimă, pacientul va continua cu aceeaşi doză până la 3 ani. El va fi evaluat la 12 luni de la iniţierea tratamentului, apoi anual, pentru aprecierea siguranţei tratamentului.*

**#M6**

*D. Dacă după cel puţin 3 luni de doză maximă de tratament cu analog de somatostatină nu sunt îndeplinite criteriile de* ***eficienţă terapeutică optimă,*** *medicul curant are obligaţia de a propune o măsură terapeutică suplimentară, după caz:*

*- schimbarea preparatului de analog de somatostatină în doză maximă (Octreotidum LAR 40 mg/28 zile cu Lanreotidum Autogel 120 mg/28 zile, respectiv Lanreotidum PR 30 mg/7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg/28 zile cu Octreotidum LAR 40 mg/28 zile)*

*- asocierea tratamentului cu Cabergolină (agonist dopaminergic) în doză de 2 - 4 mg/săpt*

*- în cazul pacienţilor cu răspuns parţial la asocierea terapeutică analog de somatostatină şi cabergolină se poate opta pentru tratament combinat: analogi de somatostatină (Octreotidum LAR doza de 30 mg/28 zile sau Lanreotidum PR 30 mg/7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg/28 zile) asociat cu Pegvisomant în doza de 40 mg/săptămână cu posibilitate de creştere până la 80 mg/săptămână. Pentru asocierea Pegvisomantului este necesară iradierea hipofizară prealabilă, cu excepţia pacienţilor tineri, de vârsta fertilă (< 40 ani), fără insuficienţă gonadotropă la care radioterapia ar putea induce infertilitate.*

*- în cazul pacienţilor fără răspuns la asocierea terapeutică analog de somatostatină şi cabergolină se poate opta pentru tratament cu blocant de receptor pentru GH ca monoterapie (vezi Criterii de includere pentru tratamentul cu blocanţi de receptor al GH: Pegvisomant)*

*Pentru pacienţii cu nivele normalizate ale IGF-1, după 3 luni de tratament, se poate încerca reducerea dozei de pegvisomant/analog de somatostatin, la recomandarea endocrinologului curant.*

*- chirurgie (pentru pacienţii neoperaţi, care nu au contraindicaţie pentru chirurgie)*

*- radioterapie (pentru pacienţii anterior operaţi sau cu contraindicaţie pentru chirurgie) - excepţie făcând pacienţii tineri de vârstă fertilă, operaţi, fără insuficienţă gonadotropă post operatorie, la care radioterapia ar putea induce infertilitate.*

*Medicul evaluator va cere avizarea unui alt mijloc terapeutic, având obligaţia de a transmite imediat documentaţia justificativă către comisia Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate care, după analiza acesteia, va emite sau nu decizia de întrerupere sau schimbare a medicaţiei. Până la obţinerea aprobării Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate, pacientul va rămâne pe schema anterioară de tratament.*

*c. Dacă medicul evaluator constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu analogi de somatostatină sau lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare, va transmite imediat comisiei Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate decizia de întrerupere a terapiei.*

*d. După 3 ani de tratament fără întrerupere, în cazul pacienţilor cu control terapeutic optim, medicaţia cu analog de somatostatin va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistenţa bolii active. Reevaluarea de la 3 ani va cuprinde toate evaluările iniţiale (GH va fi măsurat în cursul probei de toleranţă orală la glucoză + media GH bazal).*

*e. În cazul pacienţilor cu răspuns parţial şi al pacienţilor cu răspuns optim dar cu istoric (absenţa tratamentului chirurgical/radiochirurgical) şi investigaţii imagistice hipofizare care susţin improbabilitatea vindecării bolii, medicaţia cu analog de somatostatin nu va fi întreruptă.*

*f. Pacienţii la care tratamentul cu analogi de somatostatin a fost iniţiat conform criteriului A (macroadenom hipofizar cu diametru > 2 cm) pierd indicaţia de tratament medicamentos atunci când tumora a scăzut sub 2 cm, căpătând indicaţie chirurgicală.*

***CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU ANALOG DE SOMATOSTATIN***

*• Pacienţi care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică* ***optimă*** *după 12 luni de tratament (din care 3 luni cu doză maximă) şi cărora nu li s-a efectuat o metodă terapeutică anti-tumorală complementară (chirurgie sau radioterapie).*

*• Pacienţilor cu acromegalie neoperată care au beneficiat 12 luni de tratament cu analog de somatostatină cu eficienţă parţială (răspuns incomplet); li se va recomanda chirurgie hipofizară. După efectuarea tratamentului chirurgical pacienţii pot redeveni eligibili conform condiţiilor de includere.*

*• Apariţia reacţiilor adverse sau contraindicaţiilor la tratamentul cu analog de somatostatin (trebuie documentate şi comunicate comisiei Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate în cazul acordării de tratament gratuit).*

*• Complianţa scăzută la tratament şi monitorizare sau comunicarea deficitară a rezultatelor monitorizării către comisia Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate.*

***VII. CRITERII DE INCLUDERE PENTRU TRATAMENTUL CU BLOCANŢI DE RECEPTOR AL GH: PEGVISOMANT***

*1. Pacienţii cu acromegalie în evoluţie, operaţi, supuşi radioterapiei, care au primit (incluşi în programul CNAS) tratament cu analogi de somatostatină (conform protocolului de mai sus) +/- Cabergolina şi nu au îndeplinit criteriile de eficienţă a tratamentului cu analogi de somatostatină (conform aceluiaşi protocol).*

*2. Pacienţii cu acromegalie în evoluţie, care deşi au fost operaţi şi supuşi radioterapiei, nu au tolerat tratamentul cu analogi de somatostatină.*

*NOTĂ: Radioterapia nu este obligatorie la pacienţii tineri de vârstă fertilă, operaţi, fără insuficienţă gonadotropă post operatorie, la care radioterapia ar putea induce infertilitate.*

*Aceşti pacienţi pot beneficia de tratament cu Pegvisomant pe o perioadă variabilă, dar fără a depăşi 10 ani de la terminarea radioterapiei.* ***Evaluarea obligatorie*** *pentru tratamentul cu pegvisomant este aceiaşi cu cea pentru tratamentul cu analogi de somatostatin, plus dovezile încadrării în indicaţia 1 sau 2 menţionată mai sus (dovezi nu mai vechi de 6 luni)*

***VIII. DOZE PEGVISOMANT***

*Trebuie administrată subcutanat o doză de încărcare de 80 mg pegvisomant, sub supraveghere medicală. Apoi, 20 mg pegvisomant reconstituit în 1 ml apă pentru preparate injectabile trebuie administrat subcutanat, o dată pe zi.*

*Ajustarea dozei trebuie făcută în funcţie de concentraţia serică de IGF-I.*

*Concentraţia serică a IGF-I trebuie măsurată la fiecare 4 săptămâni, iar ajustările necesare trebuie făcute prin creşterea cu câte 5 - 10 mg/zi, (sau scăderea dozei) pentru a aduce şi menţine concentraţia serică de IGF-I în limitele normale pentru vârsta şi sexul pacientului şi pentru menţinerea unui răspuns terapeutic optim.*

*Doza maximă trebuie să nu depăşească 30 mg/zi/administrare.*

*În cazul în care doza maximă de Pergvisomant (30 mg/zi) nu reuşeşte să normalizeze nivelul IGF1 se indică asocierea cu Cabergolină în doza de 2 - 4 mg/săpt.*

***IX. Criteriile de eficacitate terapeutică a pegvisomant***

*Pacienţii vor fi îndrumaţi către o clinică universitară, unde se vor efectua:*

*A. La interval de 4 - 5 săptămâni, în primele 6 luni:*

*a) Determinări de IGF-I pentru ajustarea dozei optime de Pegvisomant, iar ajustările necesare trebuie vor fi făcute prin creşterea dozei de Pegvisomant cu 5 - 10 mg/zi în paliere lunare, pentru a menţine concentraţia serică de IGF-I în limitele normale pentru vârsta şi sexul pacientului şi pentru menţinerea unui răspuns terapeutic optim.*

*b) Determinări ale transaminazelor (AST, ALT), criteriu de excludere din tratament.*

*B. La fiecare 6 luni:*

*a) Imagistica - rezonanţă magnetică nucleară sau tomografie computerizată hipofizară, pentru supravegherea volumului tumoral în primul an de tratament, apoi anual;*

*. b) IGF1 (insulin-like growth factor 1) - criteriu de eficienţă*

*. c) Examen oftalmologic: câmp vizual (campimetrie computerizată) şi acuitate vizuală pentru supravegherea complicaţiilor neurooftalmice, fund de ochi*

*d) Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată, profil lipidic, ALT, AST, uree, creatinină, fosfatemie, pentru complicaţiile metabolice.*

*C. Anual, în plus faţă de investigaţiile de la punctul B:*

*a) Analize hormonale pentru pentru depistarea insuficienţei hipofizare: LH şi FSH seric, cortizol, TSH şi T4 liber, testosteron/estradiol la pacienţii iradiaţi.*

*b) Consult cardiologic clinic, EKG, opţional echocardiografie pentru complicaţiile de cardiomiopatie*

*D. După 5 ani de tratament fără întrerupere, în cazul pacienţilor cu control terapeutic optim, medicaţia cu pegvisomant va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistenţa bolii active*

*Notă: În cazul pacienţilor trataţi cu Pegvisomant în monoterapie la care IGF-1 nu s-a normalizat după 6 luni de tratament cu Pegvisomant în doza maximă, se poate opta pentru asocierea terapeutică analog de somatostatină şi blocant de receptor de GH.*

***X. Criteriile de excludere din programul terapeutic cu pegvisomant***

*1. Creşterea diametrului maxim tumoral hipofizar cu peste 25% din cel iniţial +/- apariţia complicaţiilor oftalmologice/neurologice*

*2. Creşterea titrului transaminazelor la peste 3 ori valoarea maximă a normalului*

*3. Lipsa de complianţă a pacientului/personalului medical la monitorizarea tratamentului.*

***XI. PRESCRIPTORI:*** *Tratamentul este iniţiat de către medicii endocrinologi şi poate fi continuat de medicii de familie, pe bază de scrisoare medicală.*

**#M6**

***PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU TUMORILE NEUROENDOCRINE***

***Clasificare OMS a tumorilor neuroendocrine gastroenteropancreatice (2010)*** *(Bosman FT, Cameiro F, Hruban RH, Thelse ND. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 2010), recunoaşte următoarele categorii de TNE:*

*1. Tumori neuroendocrine, NET G1 (Ki 67 < 2%)*

*2. Tumori neuroendocrine, NET G2 (Ki 67 3 - 20%)*

*3. Carcinoame neuroendocrine, NEC (cu celule mici sau cu celule mari) (Ki 67 > 20%)*

*4. Carcinoame mixte adeno-neuroendocrine, MANEC*

*5. Leziuni hiperplazice şi preneoplazice - leziuni "tumor-like"*

***Grading-ul tumoral, pe baza indicelui de proliferare Ki-67, propus de ENETS*** *(Rindi G, et al. Virchows Arch. 2006; 449:395-401):*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| |* ***Grading propus pentru TNE*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Grad | Număr mitotic (10 HPF\*)|* ***Indicele Ki-67 (%)*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| G1 | < 2 | </= 2 |*

*|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| G2 | 2 - 20 | 3 - 20 |*

*|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| G3 | > 20 | > 20 |*

*|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\* HPF - high power field = 2mm2, cel puţin 40 câmpuri evaluate în zona cu cea mai mare densitate de mitoze*

*Strategiile terapeutice pentru TNE includ: rezecţia chirurgicală a tumorii primitive, terapia cu analogi de somatostatin, imunoterapia (ex interferon), chimioterapia, radioterapia ţintită pentru receptorii peptidici (PRRT), tratamentul local al metastazelor hepatice (chemoembolizare transarterială, distrucţia prin radiofrecvenţa, rezecţia chirurgicală), precum şi terapii biologice: inhibitorii de mTOR şi inhibitorii de receptori tirozin-kinazici.*

*Rezecţia chirurgicală a tumorii trebuie efectuată ori de câte ori tumora este localizată. Tratamentul cu analogi de somatostatină (Octreotid, Lanreotid) reprezintă un tratament eficace în controlul simptomatologiei de sindrom carcinoid şi cu efect recent dovedit în reducerea volumului tumoral (Octreotid, studiul PROMID), în cazul TNE G1 şi G2, de ansă mijlocie, care au progresat. Profilul de siguranţă al acestor medicamente este foarte bun, sunt bine tolerate; există însă şi cazuri rezistente la tratament.*

***I. CRITERII DE DIAGNOSTIC***

***1. Examenul histopatologic cu imunohistochimie este mandatoriu***

*Imunohistochimie pozitivă pentru markerii pan-neuroendocrini: cromogranina A şi sinaptofizina. Enolaza specific neuronală (NSE) şi CD56 sunt adesea pozitivi în TNE-GEP, dar fără a fi specifici acestei entităţi tumorale. Obligatoriu pentru încadrarea diagnostică şi stabilirea grading-ului tumoral este indexul de proliferare Ki-67.*

*În cazuri selecţionate coloraţii specifice pentru hormoni: serotonină, gastrină, insulină, glucagon, VIP, precum şi imunohistochimia pentru receptorii de somatostatin.*

***2. Imagistica***

*Metodele imagistice tradiţionale pot evidenţia o tumoră primară sau metastatică, fără a putea preciza însă natura neuroendocrină: radiografia toracică, ecografia abdominală, endoscopia digestivă, superioară sau inferioară, scintigrafia osoasă cu techneţiu (dacă există simptomatologie specifică). Metodele imagistice pentru determinarea extinderii bolii sunt: TC torace, abdomen şi pelvis, RMN, echoendoscopia digestivă, bronhoscopia, scintigrama osoasă.*

*Metode cu specificitate mai mare sunt: scintigrafia receptorilor de somatostatină - Octreoscan, tomografia cu emisie de pozitroni (PET) cu trasori selectivi cum ar fi 11C-5HTP sau 68Galium. PET-CT cu 18FDG este utilă uneori în identificarea TNE slab diferenţiate, anaplazice.*

***3. Criterii biochimice umorale***

*Markerii umorali biochimici relevanţi: cromogranina A, care reprezintă un marker general de TNE. La tumorile G3 cromogranina A poate fi adesea normală, dar enolaza specific neuronală poate fi utilă ca marker general de TNE. Pentru tumorile carcinoide (de intestin subţire) se recomandă măsurarea 5-HIAA, serotoninei şi a cromograninei A.*

*Markeri umorali specifici pentru diverse tipuri de tumori neuroendocrine: gastrină, insulină, glucagon, ACTH like, VIP, calcitonina, normetanefrine/metanefrine.*

***4. Clinica***

*1. Sindromul carcinoid (flush, diaree, obstrucţie bronşică, cianoză cutanată)*

*2. Alte manifestări clinice (durere abdominală, obstrucţie intestinală, sindrom Cushing, acromegalie)*

*3. Asimptomatic*

***Diagnosticul pozitiv de TNE se stabileşte pe baza:***

*1. Diagnostic histopatologic de TNE cu imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A, sinaptofizină, NSE şi indexul de proliferare KI-67 certifică diagnosticul de TNE şi permit o clasificare corelată cu răspunsul la terapie şi cu prognosticul bolii.*

*2. Confirmare imagistică a tumorii primare şi/sau a metastazelor (diagnostic CT, RMN, echoendoscopia), scintigrafia tip Octreoscan sau PET-CT cu radiotrasori specifici.*

*3. Niveluri crescute de cromogranina A şi/sau serotonină şi acid 5 hidroxiindol acetic (5-HIAA) cu semnificaţie clinică, susţin diagnosticul de TNE funcţională. Nivel crescut seric al hormonilor imunoreactivi specifici pancreatici, gastrici, medulosuprarenali, ai celulelor parafoliculare C tiroidiene sau paraneoplazici, în cazuri selecţionate.*

*Atragem atenţia asupra posibilelor cauze de rezultate fals pozitive ale dozării de cromogranina A (medicamente: inhibitori de pompă protonică, antagonişti de receptori H2, insuficienţă renală, HTA arterială, insuficienţă cardiacă, ciroză hepatică, hepatită cronică, pancreatită, gastrită atrofică cronică, sd. de colon iritabil, artrită reumatoidă, BPOC, hipertiroidism, diferite adenocarcinoame etc.).*

*4. Tumori neuroendocrine cu secreţii hormonale specifice. Teste diagnostice specifice se aplică pentru insulinoame, gastrinoame, feocromocitoame, carcinoame medulare tiroidiene, cu evidenţierea hormonului produs în exces în sânge (prin imunodozări) sau în ţesutul tumoral (imunohistochimic).*

***Metode terapeutice:***

*1. Chirurgia radicală în boala locală/loco-regională sau citoreducţională în boala avansată/metastatică*

*2. Tratamentul locoregional al metastazelor prin embolizarea sau chemoembolizarea arterei hepatice, ablaţie prin radiofrecvenţă (RFA), radioterapie internă selectivă (SIRT)*

*3. Tratamentul medical cu analogi de somatostatină (Octreotid, Lanreotid), ca terapie de primă linie în TNE G1 şi G2, nemetastazate care au progresat sau cu metastaze care au progresat sau nu, funcţionale sau nefuncţionale. TNE care au progresat sunt TNE cunoscute (rezecate curativ), la care la un bilanţ imagistic de urmărire se constată creşterea tumorii, apariţia recidivei locoregionale sau a metastazelor.*

*Nu există încă nici o indicaţie de folosire a analogilor de somatostatină cu scop adjuvant în TNE G1 sau G2, indiferent de localizarea tumorii primare sau pentru tratamentul posibilelor metastaze microscopice (ESMO 2012).*

*4. Chimioterapia sistemică*

*5. Radioterapia externă pentru metastazele osoase şi cerebrale.*

*6. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină: Indiu-DTPA-octreotid, Ytriu90-DOTATOC şi Luteţiu177-DOTA-octreotat*

*7. Tratament medical imunologic cu Interferon*

***Protocol de tratament***

***I. Principii***

*1. Rezecţia chirurgicală radicală sau citoreducţională a tumorii primare şi metastazelor este indicaţia primară, utilă în orice moment al evoluţiei bolii.*

*2. Tratamentul chimioterapic este indicat pentru TNE slab diferenţiate, anaplazice, dar şi pentru TNE pancreatice G1, G2 metastazate.*

*Se poate asocia cu analogi de somatostatină, dacă prezintă elemente clinice de sindrom carcinoid clinic manifest, pentru care analogii de somatostatină devin terapie adjuvantă.*

*3. Tratamentul cu analogi de somatostatină controlează eficient simptomatologia clinică şi nivelul seric de hormoni. Studiul PROMID a arătat reducerea volumului tumoral cu Octreotid 30 mg la 4 săptămâni în TNE G1 şi G2, de ansă mijlocie care au progresat.*

*4. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină (PRRT) este disponibilă în prezent doar în centre europene de referinţă.*

*5. Tratamentul medical imunologic cu Interferon.*

***II. Criterii de includere în tratamentul cu analogi de somatostatină:***

*Diagnostic histopatologic de tumoră neuroendocrină G1/G2, cu imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A, sinaptofizină, +/- NSE şi obligatoriu index de proliferare Ki-67, funcţională sau nefuncţională, cu tumora prezentă sau metastaze/resturi tumorale prezente postoperator.*

*Prezenţa elementelor clinice de sindrom carcinoid şi unul dintre markerii serici crescuţi (cromogranina A +/- serotonina serică sau 5-HIAA urinar).*

*Tumoră neuroendocrină slab diferenţiată, TNE G3, cu condiţia să fie însoţită de elemente clinice de sindrom carcinoid şi confirmate de un marker seric cu nivel crescut.*

*Tumorile neuroendocrine diferenţiate, funcţionale, cu secreţii hormonale specifice (gastrina, insulina, catecolamine, ACTH like, calcitonina) care pe lângă tratamentul specific acestor tumori (în funcţie de hormonul secretat şi imunohistochimia specifică), vor necesita şi o corecţie a unui sindrom clinic carcinoid asociat (cu serotonina serică crescută) sau care au receptori pentru somatostatin demonstraţi în masă tumorală.*

***III. Criterii de urmărire terapeutică***

*a) simptomatologie clinică de sindrom carcinoid*

*b) markeri serici: cromogranina A, serotonina, 5-HIAA*

*c) evaluarea volumului tumoral*

*Prima evaluare se efectuează după 3 luni de tratament, apoi la 6 luni de tratament. Orice mărire a dozei de tratament (în limitele permise de protocol) necesită reevaluare la 3 luni.*

*Rezultatele evaluării:*

*a) ameliorarea/controlarea simptomatologiei clinice*

*b) scăderea concentraţiilor plasmatice ale markerilor hormonali*

*c) stabilizarea/reducerea volumului tumoral, evaluat imagistic*

***justifică menţinerea aceleiaşi doze. În caz contrar se recomandă creşterea dozei, în limitele prevăzute de protocol.***

***IV. Posologie***

*•* ***Octreotid (forme cu eliberare prelungită-LAR)*** *20 sau 30 mg i.m. la fiecare 4 săptămâni (28 de zile), cu posibilitatea creşterii dozei până la maxim 60 mg/lună.*

*• Doza iniţială este 20 mg, i.m. la fiecare 4 săptămâni.*

*• Pentru efectul anti-proliferativ doza iniţială recomandată este de 30 mg la fiecare 4 săpt.*

*-* ***Lanreotid***

*-* ***Lanreotid PR - 30 mg*** *i.m. la 14 zile, cu posibilitatea creşterii dozei la maxim 30 mg i.m. la 7 zile*

*Doza iniţială este de 30 mg Lanreotid PR, i.m. la fiecare 14 zile. În condiţiile unui răspuns nesatisfăcător la evaluarea de 3 luni post-terapie, se poate trece la administrarea de Lanreotid Autogel 120 mg la 28 de zile.*

*-* ***Lanreotid Autogel 120 mg*** *- soluţie injectabilă subcutan profund în regiunea gluteală, cu eliberare prelungită, conţine acetat de lanreotidă, asigurând injectarea s.c. a 120 mg lanreotidă. Doza iniţială recomandată este de 60 - 120 mg s.c. lanreotidă administrată la interval 28 de zile.*

*Ţinând cont de variabilitatea sensibilităţii tumorilor la analogii de somatostatină, este recomandat să se înceapă tratamentul cu injecţii test de analogi de somatostatină cu acţiune scurtă (Octreotid 100 µg x 3/zi subcutan), pentru a evalua calitatea răspunsului (simptome legate de tumora carcinoidă, secreţii tumorale) şi toleranţă.*

*Doza iniţială este de o injecţie de Lanreotid PR 30 mg i.m. la fiecare 14 zile sau Octreotid LAR 20 mg, i.m. odată pe lună. Doza maximă de Octreotid LAR este de 60 mg/lună, iar de Lanreotid autogel 120 mg/lună.*

*Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supravegherea medicului de familie sau a medicului prescriptor, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.*

***V. Monitorizarea tratamentului***

*Se face într-o clinică universitară de către medicul curant endocrinolog sau oncolog sau gastroenterolog.*

*Există obligativitatea înscrierii pacientului de către acest medic, în Registrul Naţional de Tumori Endocrine de la Institutul Naţional de Endocrinologie, abilitat de către Ministerul Sănătăţii, din momentul în care acesta va deveni funcţional.*

*Perioadele de timp la care se face monitorizarea:*

*• după trei luni de tratament cu un analog de somatostatină la doza recomandată de medicul curant*

*• dacă se menţine controlul terapeutic, cel puţin satisfăcător, cu preparatul şi doza recomandată anterior, reevaluarea se face la fiecare 6 luni de tratament*

*• dacă preparatul şi doza recomandată de medicul curant nu este eficientă la 3 luni, se poate recomanda creşterea dozei, dar nu peste doza maximă recomandată în protocol, cu reevaluare după alte 3 luni.*

**#M14**

***VI. \*\*\* Abrogat***

**#M6**

***VII. Criterii de întrerupere a terapiei***

*progresia bolii, evidenţiată imagistic, dar în absenţa simptomatologiei clinice de sindrom carcinoid*

*apariţia reacţiilor adverse severe sau a contraindicaţiilor*

*lipsa de complianţă la tratament şi monitorizare*

*decesul pacientului*

***VIII. PRESCRIPTORI:*** *medicii endocrinologi şi/sau oncologi şi/sau gastroenterologi.*

**#B**

**DCI: OCTREOTIDUM**\*)

**#CIN**

***\*)*** *Menţionăm că, în tabelul de la începutul anexei nr. 1, poziţia nr. 64, corespunzătoare protocolului terapeutic OCTREOTIDUM (H008E), a fost abrogată prin art. I pct. 3 din Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 461/477/2010 (****#M3****). Considerăm că, prin abrogarea acestei poziţii, a fost abrogat în mod implicit şi protocolul terapeutic OCTREOTIDUM (H008E).*

**#B**

**CRITERIILE DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC ŞI ALEGEREA SCHEMEI TERAPEUTICE PENTRU PACIENŢII CU ACROMEGALIE**

**Acromegalia** este o boală rară, cu o incidenţă anuală estimată la 4 - 6 cazuri la un milion de locuitori. Se caracterizează prin hipersecreţie de hormon de creştere (growth hormone, GH) şi în peste 95% din cazuri se datorează unui adenom hipofizar cu celule somatotrope, care la aproximativ 80% din pacienţi este un macroadenom (cu diametru peste 10 mm). Acromegalia este o boală cronică, lent progresivă, insidioasă, adesea diagnosticul ei fiind făcut tardiv, după câţiva ani de evoluţie, ceea ce favorizează apariţia complicaţiilor metabolice, cardiovasculare, neurologice, oncologice, care scad calitatea şi durata vieţii şi cresc costurile serviciilor medicale adiacente. Tratamentul chirurgical în macroadenoamele hipofizare înscrie o rată a vindecării de sub 50%, iar radioterapia hipofizară este urmată de un răspuns lent atingând valori acceptabile de GH la doar 60% din pacienţi după 10 ani de la tratament. Aceasta cu preţul unor reacţii adverse notabile (insuficienţă hipofizară la peste 50%, nevrită optică 5%). În perioada de constituire a efectelor radioterapiei sau dacă acestea nu au fost cele aşteptate este necesar un control medicamentos al bolii. Terapia cu analogi de somatostatină (ex. octreotid, lanreotidă) este unanim acceptată pentru tratamentul tuturor pacienţilor cu acromegalie activă, care nu au beneficiat de chirurgie sau radioterapie curativă sau au comorbidităţi ce contraindică terapia chirurgicală de primă intenţie. Tratamentul cu octreotid - Sandostatin LAR este foarte eficace în controlul hipersecreţiei de GH şi la peste 20% din pacienţi înregistrează şi scăderea semnificativă a volumului tumoral. Profilul de siguranţă al acestor medicamente este de asemeni foarte bun, iar rezistenţa completă la tratament este apreciată la < 10%.

**I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU SANDOSTATIN LAR**

**1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratamentul cu Sandostatin LAR**

Pacientul prezintă acromegalie în evoluţie şi se încadrează în una din următoarele situaţii:

A. Pacienţi operaţi şi iradiaţi în primii 10 ani după radioterapie. Pacienţii din această categorie, nevindecaţi după dubla terapie pot beneficia de tratament cu octreotidum (Sandostatin LAR) fără a depăşi 10 ani de la terminarea radioterapiei. Pacienţii care au depăşit 10 ani de la ultima iradiere hipofizară vor fi evaluaţi şi trataţi prin radiochirurgie stereotaxică sau reoperaţi, după care pot deveni eligibili pentru tratament cu Sandostatin LAR.

B. Postoperator, în condiţiile contraindicaţiilor majore pentru radioterapie, documentate în dosarul pacientului. Pacienţii din această categorie pot beneficia de tratament cu Sandostatin LAR pe durata menţinerii contraindicaţiei pentru radioterapie dacă s-a dovedit eficienţa terapiei cu Sandostatin LAR.

C. Postoperator, la pacienţii tineri, de vârstă fertilă, fără insuficienţă gonadotropă postoperatorie, la care radioterapia ar putea induce infertilitate. Pacienţii din această categorie pot beneficia de tratament cu Sandostatin LAR până la vârsta de 29 de ani, indiferent de vârsta la care au fost operaţi sau pe o perioadă de 5 ani\*1) postchirurgical, dacă au fost operaţi la o vârsta mai mare de 24 de ani.

D. Postiradiere, în primii 10 ani după radioterapie în condiţii de inoperabilitate stabilite medical şi specificate în dosarul pacientului. Pacienţii din această categorie pot beneficia de tratament cu Sandostatin LAR fără a depăşi 10 ani de la terminarea radioterapiei în situaţia menţinerii contraindicaţiei pentru intervenţia chirurgicală. Pacienţii care au depăşit 10 ani de la ultima iradiere hipofizară vor fi evaluaţi şi trataţi prin radiochirurgie stereotaxică sau reoperaţi, după care pot deveni eligibili pentru tratament cu Sandostatin LAR.

E. Preoperator: pacienţi cu macroadenoame hipofizare fără compresie pe structurile neurologice de vecinătate. Pacienţii din această categorie pot beneficia de tratament cu Sandostatin LAR maxim 6 luni preoperator, pentru reducerea volumului tumoral şi îmbunătăţirea condiţiilor de operabilitate.

**2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu Sandostatin LAR (evaluări nu mai vechi de 6 luni):**

A. Caracteristici clinice de acromegalie activă, certificate obligatoriu de:

a. Supresia GH în hiperglicemia provocată (se adm. p.o. 75 g glucoză)

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| | 0 min | 30 min | 60 min | 90 min | 120 min |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Glicemie | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| GH | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

Interpretare: în acromegalie nu apare supresia GH < 1 ng/ml (metode RIA clasice) sau GH < 0.4 ng/ml (cu metode de dozare ultrasensibile IRMA)

b. IGF1. O valoare crescută susţine dg. de acromegalie activă. O valoare normală a IGF1, în condiţiile unui GH nesupresibil în hiperglicemie nu exclude eligibilitatea la tratament.

c. Curba de GH seric în 24 ore (minim 4 probe GH recoltate la intervale de 4 ore) poate înlocui la pacienţii cu diabet testul de supresie la hiperglicemie provocată. La acromegali GH este detectabil în toate probele. La normal GH este < 0.4 ng/ml (metode RIA clasice) în cel puţin 2 probe.

d. Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau MRI, pentru localizare: intraselară/cu expansiune extraselară, dimensiuni: diametre maxime-cranial, transversal.

N.B.

Absenţa restului tumoral la ex. CT postoperator în condiţiile criteriilor a. b. şi c. prezente, nu exclude eligibilitatea la tratament.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicaţiilor (susţinute prin documente anexate), a terapiei urmate şi a contraindicaţiilor terapeutice (susţinute prin documente anexate).

**II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL DE TRATAMENT CU SANDOSTATIN LAR**

Pacienţii eligibili vor fi prioritizaţi în funcţie de vârstă, având prioritate cei tineri şi de prezenţa a cel puţin una dintre complicaţiile specifice acromegaliei (cardiovasculare, respiratorii, metabolice) documentate prin:

a) Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată, profil lipidic, fosfatemie, transaminaze, - **criterii pentru complicaţiile metabolice**.

b) Consult cardiologic clinic, echocardiografie şi EKG - **criterii pentru complicaţiile cardiovasculare**

c) Examen oftalmologic: câmp vizual (campimetrie computerizată) şi acuitate vizuală - **criterii pentru complicaţiile neurooftalmice**

d) Polisomnografie cu şi fără respiraţie sub presiune (CPAP) - **criterii pentru depistarea şi tratarea apneei de somn**

e) Colonoscopie **criteriu pentru depistarea şi tratarea polipilor coloniei cu potenţial malign**

**III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU ACROMEGALIE ÎN TRATAMENT CU SANDOSTATIN LAR**

Terapia cu Sandostatin LAR se administrează pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu Sandostatin LAR.

Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Se recomandă începerea tratamentului cu doză de 20 mg Sandostatin LAR administrat la intervale de 4 săptămâni, timp de 3 luni.

Ajustările ulterioare ale dozei trebuie să se bazeze pe nivelele de GH şi IGF-1 (conform protocolului) şi pe evaluarea simptomatologiei caracteristice acromegaliei.

Pentru pacienţii la care, după o perioadă de 3 luni de tratament cu Sandostatin LAR, nu există un control clinic (simptomatologie) şi un control al parametrilor GH, IGF-1, doza poate fi crescută la 30 mg administrată la intervale de 4 săptămâni.

Pentru pacienţii cu control clinic al simptomelor de acromegalie, cu concentraţiile de GH sub 1 microgram/l şi cu nivele normalizate de IGF-1 la doză de 20 mg la interval de 4 săptămâni timp de 3 luni se poate reduce doza la 10 mg Sandostatin LAR la interval de 4 săptămâni.

În special la acest grup, la care se administrează o doză mică de Sandostatin LAR se recomandă o monitorizare atentă a controlului adecvat al concentraţiilor de GH şi IGF-1 şi a evoluţiei semnelor şi/sau simptomelor de acromegalie.

În centrele de endocrinologie care au dotarea şi experienţa necesară se recomandă ca înainte de a începe tratamentul cu Sandostatin LAR să se efectueze un test de supresie cu octreotid (măsurarea hormonului somatotrop - GH orar, timp de 6 ore, după octreotid 100 micrograme sc). Această testare este opţională.

**IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENŢILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU SANDOSTATIN LAR**

Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor din programul terapeutic cu Sandostatin LAR vor fi efectuate de un **medic specialist endocrinolog dintr-o clinică universitară**, numit mai jos **medic evaluator**.

**1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):**

A. În primul an de tratament la 3, 6 şi 12 luni pentru stabilirea dozei eficace de terapie şi monitorizarea reacţiilor adverse la tratament.

Evaluările vor cuprinde valori ale GH şi IGF1 (efectuate în aceleaşi condiţii ca la evaluarea iniţială), glicemie a jeun şi hemoglobină glicozilată (la pacienţii diabetici) şi ecografie de colecist (obligatorie la fiecare 6 luni pe toată durata tratamentului). Dacă doza eficientă pentru controlul bolii a fost stabilită la 3 luni, evaluarea la 6 luni va viza doar reacţiile adverse la tratament: glicemie a jeun şi hemoglobina glicozilată şi ecografie de colecist.

B. La începutul fiecărui an nou de tratament: se va întrerupe Sandostatin LAR timp de 3 luni şi se va face o evaluare imediat după această perioadă de pauză pentru a demonstra persistenţa bolii active. Această evaluare va cuprinde toţi parametrii obligatorii de la iniţierea terapiei (atât cei de evaluare minimă cât şi cei de evaluare complementară)

**2. Criterii de eficacitate terapeutică:**

A. Criterii de control terapeutic optim:

- Simptomatologie controlată

- GH în OGTT < 1 ng/ml (RIA) sau 0.4 ng/ml (IRMA) sau media GH profil pe 24 h < 2.5 ng/ml

- IGF1 normal

B. Criterii de control terapeutic satisfăcător:

- Simptomatologie controlată

- GH în OGTT nesupresibil

- media GH profil pe 24 ore < 2.5 ng/ml

- IGF1 normal

A. Criterii pentru eficienţa terapeutică minimală

- Simptomatologie controlată

- GH în OGTT nesupresibil sau media GH profil pe 24 ore > 2.5 ng/ml, dar care s-au redus cu peste 50% faţă de cele înregistrate înainte de tratament la nadirul GH în OGTT sau la media profilului GH pe 24 ore.

**3. Criterii de ineficienţă terapeutică:**

- Simptomatologie evolutivă

- GH nesupresibil sau media GH profil pe 24 ore > 2.5 ng/ml, ale căror valori nu s-au redus cu peste 50% faţă de cele înregistrate înainte de tratament la nadirul GH în OGTT sau la media profilului GH pe 24 ore.

- Tumora hipofizară evolutivă

- Complicaţii evolutive ale acromegaliei sub tratament

Se va considera ineficienţă terapeutică în condiţiile lipsei de ameliorare a criteriilor menţionate după 3 luni de terapie combinate între Sandostatin LAR 30 mg/lună + Cabergolină 4 mg/săptămână.

**4. Procedura de avizare a terapiei:**

La iniţierea terapiei cu Sandostatin LAR avizul de principiu al comisiei CNAS va fi dat pentru un an de tratament cu doză de 20 mg (1 fiolă Sandostatin LAR) la 30 zile.

a) Dacă medicul evaluator nu constată necesitatea modificării acestei doze la 3 luni de tratament, reevaluările din primul an de tratament (la 3, 6 şi 12 luni) împreună cu cea de la 15 luni (după 3 luni de pauză) vor fi trimise imediat după evaluarea de la 15 luni într-un dosar unic comisiei CNAS care va reaviza anual tratamentul cu Sandostatin LAR.

b) Dacă medicul evaluator constată la evaluările de 3 şi 6 luni necesitatea modificării dozei el are obligaţia de a transmite imediat documentaţia justificativă către Comisia CNAS care, după analiza acesteia, va emite sau nu decizia de modificare a schemei terapeutice. Până la obţinerea aprobării CNAS, pacientul va rămâne pe schema anterioară de tratament.

c) Dacă medicul evaluator constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu Sandostatin LAR sau lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare va transmite imediat Comisiei CNAS decizia de întrerupere a terapiei.

**5. Evaluarea rezultatului terapeutic anual şi decizia de a continua sau opri acest tratament** se va face după criteriile Consensului de diagnostic al acromegaliei evolutive (vezi parametrii de evaluare obligatorie). Reavizarea anuală se va face în condiţiile criteriilor de eficacitate terapeutică A, B sau C şi a persistenţei bolii active după 3 luni de la întreruperea tratamentului cu Sandostatin LAR.

**V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) DIN PROGRAMUL CNAS A TRATAMENTULUI CU SANDOSTATIN LAR**

- Pacienţi care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică A, B sau C

- Pacienţi care au criterii de ineficienţă terapeutică

- Pacienţi cu acromegalie neoperată care au beneficiat 6 luni de tratament cu Sandostatin LAR şi nu au contraindicaţii pentru chirurgie hipofizară. După efectuarea tratamentului chirurgical pacienţii pot deveni eligibili conform condiţiilor de includere.

- Pacienţi cu acromegalie şi secreţie mixtă de GH şi prolactină care nu au dovezi ale ineficacităţii terapiei cu cabergolină în doze de minim 4 mg/saptămână, cel puţin 3 luni.

Aceşti pacienţi pot deveni eligibili pentru tratamentul cu Sandostatin LAR, după un trial ineficace la cabergolină, în condiţiile protocolului prezent.

- Apariţia reacţiilor adverse sau contraindicaţiilor la tratamentul cu Sandostatin LAR documentate şi comunicate Comisiei CNAS. Complianţa scăzută la tratament şi monitorizare sau comunicarea deficitară a rezultatelor monitorizării către Comisia CNAS.

**Prescriptori:** medici endocrinologi, cu respectarea protocolului actual şi cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate.

**COMISIA DE DIABET ŞI ENDOCRINOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII PUBLICE**

**#M6**

*[****DCI: SOMATROPINUM****] \*\*\* Abrogat*

**#B**

**OCTREOTIDUM\*)**

**#CIN**

***\*)*** *Menţionăm că, în tabelul de la începutul anexei nr. 1, poziţia nr. 66, corespunzătoare protocolului terapeutic OCTREOTIDUM (H010C), a fost abrogată prin art. I pct. 3 din Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 461/477/2010 (****#M3****). Considerăm că, prin abrogarea acestei poziţii, a fost abrogat în mod implicit şi protocolul terapeutic OCTREOTIDUM (H010C).*

**#B**

**I. Definiţia afecţiunii**

Tumori neuroendocrine gastro-entero-pancreatice (GEP/NET):

- tumori carcinoide cu prezenţa sindromului carcinoid

- VIPom

- glucagonom

- gastrinom/sindrom Zollinger-Ellison

- insulinom

- tumori secretante de factor de eliberare a hormonului de creştere (GRF)

**II. Stadializarea afecţiunii**

Tumori neuroendocrine gastro-entero-pancreatice (GEP/NET)

**III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)**

Pacienţi de ambele sexe, cu diagnostic confirmat (clinic, paraclinic şi anatomo-patologic) de tumoră neuroendocrină gastro-entero-pancreatică funcţională.

Din punct de vedere clinic este necesară prezenţa simptomatologiei specifice fiecărui tip de tumoră, astfel:

- Tumori carcinoide cu caracteristici de sindrom carcinoid: flushing cutanat şi diaree

- VIP-om: diaree secretorie severă

- Glucagonom: eritem necrolitic migrator

- Gastrinom/sindrom Zollinger-Ellison: ulcer peptic, diaree

- Insulinom: hipoglicemie

- Tumori secretante de factor de eliberare a hormonului de creştere (GRF): simptomatologie asemănătoare acromegaliei.

Evaluările paraclinice ale markerilor biologici tumorali efectuate sunt, de asemenea, specifice fiecărui tip de tumoră, astfel:

- Tumori carcinoide cu caracteristici de sindrom carcinoid: serotonină plasmatică, cromogranină A plasmatică şi acid 5-hidroxiindolacetic urinar (24 ore)

- VIP-om: VIP plasmatic

- Glucagonom: glucagon plasmatic

- Gastrinom/sindrom Zollinger-Ellison: gastrină plasmatică

- Insulinom: insulină plasmatică

- Tumori secretante de factor de eliberare a hormonului de creştere (GRF): GH plasmatic şi IGF-1 plasmatic.

Confirmarea masei tumorale se poate face prin TC sau IRM (localizare şi dimensiuni). De asemenea, masa tumorală poate fi evidenţiată şi prin test Octreoscan, atunci când astfel de evaluare este disponibilă.

**IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

Pacienţii controlaţi adecvat prin tratament subcutanat cu Sandostatin

Se recomandă începerea tratamentului prin administrarea dozei de 20 mg Sandostatin LAR, la intervale de 4 săptămâni. Tratamentul subcutanat cu Sandostatin trebuie continuat cu doza anterioară eficace timp de 2 săptămâni după prima injectare a Sandostatin LAR.

Pacienţi netrataţi anterior cu Sandostatin

Se recomandă începerea tratamentului prin administrare subcutanată a dozei de 0,1 mg Sandostatin, de 3 ori pe zi, pentru o scurtă perioadă (aproximativ 2 săptămâni) pentru a se evalua răspunsul şi tolerabilitatea sistemică la octreotidă, înaintea iniţierii tratamentului cu Sandostatin LAR aşa cum este descris anterior.

La pacienţii ale căror simptome şi markeri biologici sunt bine controlaţi după 3 luni de tratament, doza poate fi redusă la 10 mg Sandostatin LAR la intervale de 4 săptămâni.

La pacienţii ale căror simptome sunt numai parţial controlate după 3 luni de tratament, doza poate fi crescută la 30 mg Sandostatin LAR la intervale de 4 săptămâni.

În timpul tratamentului cu Sandostatin LAR se recomandă ca în zilele în care simptomele asociate tumorilor neuroendocrine gastro-entero-pancreatice se intensifică să se administreze suplimentar subcutanat Sandostatin în dozele utilizate anterior tratamentului cu Sandostatin LAR. Acest lucru apare mai ales în primele 2 luni de tratament, până la atingerea concentraţiilor terapeutice de octreotidă.

Utilizarea la pacienţii cu insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei de Sandostatin LAR.

Utilizarea la pacienţii cu insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de Sandostatin LAR.

Utilizarea la vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de Sandostatin LAR.

Utilizarea la copii

Experienţa referitoare la administrarea Sandostatin LAR la copii este foarte limitată.

Perioada de tratament

Nedeterminată, în condiţiile în care există beneficiu terapeutic manifest şi nu apar reacţii adverse grave.

**V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)**

La 2 săptămâni după începerea tratamentului subcutanat cu Sandostatin (pentru pacienţii netrataţi anterior cu octreotidă)

- determinarea valorilor markerilor biologici tumorali pentru evaluarea răspunsului terapeutic

- evaluarea profilului tolerabilitate sistemică la administrarea de octreotidă

La 3 luni după începerea tratamentului cu Sandostatin LAR

- determinarea valorilor markerilor biologici tumorali pentru evaluarea răspunsului terapeutic la administrarea de Sandostatin LAR în funcţie de care se menţine, se reduce sau se creşte doza administrată

- evaluarea profilului tolerabilitate sistemică la administrarea de octreotidă

La intervale de 6 luni după menţinerea/modificarea dozei

- determinarea valorilor markerilor biologici tumorali pentru evaluarea răspunsului terapeutic la administrarea de Sandostatin LAR în funcţie de care se menţine, se reduce sau se creşte doza administrată

- examinare imagistică pentru evidenţierea masei tumorale

- evaluarea profilului tolerabilitate sistemică la administrarea de octreotidă

**VI. Criterii de excludere din tratament:**

**- Reacţii adverse**

Reacţii adverse grave determinate de tratament care fac imposibilă continuarea acestuia.

**- Co-morbidităţi**

N/A

**- Non-responder**

Lipsa completă a beneficiului terapeutic în cazul administrării dozei maxime prescrise

- Non-compliant

N/A

**VII. Reluare tratament (condiţii) - N/A**

**VIII. Prescriptori**

Medici specialişti oncologie medicală

Medici specialişti endocrinologi

**DCI: SOMATROPINUM**

**I. Definiţia afecţiunii**

Sindromul Prader-Willi (SPW) este o afecţiune genetică definită prin: hipotonie neonatală cu marcate dificultăţi alimentare şi deficit de creştere în primele luni de viaţă, dismorfie facială caracteristică, hipostatură, extremităţi mici, obezitate cu debut în copilărie, hipogonadism, retard mintal uşor/moderat şi comportament particular.

**II. Stadializarea afecţiunii**

Sindromul Prader Willi evoluează practic în 2 etape mari:

• Prima etapă caracterizată prin hipotonie marcată şi dificultăţi la alimentare (copilul necesitând frecvent gavaj), care duc la creştere insuficientă; etapa este limitată la primele luni de viaţă până la un an;

• A doua etapă debutează de obicei în jurul vârstei de un an şi constă în creşterea apetitului cu consum exagerat de alimente care duce la apariţia unei obezităţi marcate. Dezvoltarea psiho-motorie este uşor/moderat întârziată.

**III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)**

Hipersensibilitatea la somatotropină sau la oricare dintre excipienţii produsului contraindică începerea medicaţiei cu hormon de creştere.

Diagnosticul de SPW trebuie confirmat prin teste genetice adecvate.

Tratamentul cu hormon de creştere la pacienţii cu SPW este indicat a fi început după vârsta de 2 ani.

Boala afectează în mod egal ambele sexe şi tratamentul se face la fel la băieţi şi la fete.

Se recomandă ca tratamentul să fie introdus după realizarea unui bilanţ: dozarea hormonului de creştere, măsurarea IGF-1, înregistrarea unui traseu polisomnografic.

La pacienţii cu deficit izolat de STH instalat în copilărie (fără manifestări de boală hipotalamo-hipofizară sau antecedente de iradiere craniană), trebuie recomandate două teste în dinamică, exceptându-i pe cei cu concentraţie mică de IGF-1 (scorul deviaţiei standard < 2) la care se poate efectua un singur test. Valorile limită ale testului în dinamică trebuie să fie stricte.

În sindromul Prader-Willi tratamentul nu este indicat la copiii cu un ritm de creştere mai mic de 1 cm pe an, dar şi la cei la care cartilajele de creştere sunt deja închise.

La pacienţii adulţi cu SPW, experienţa privind tratamentul de lungă durată este limitată.

Dacă se instalează diabetul zaharat, se întrerupe administrarea de hormon de creştere.

Nu se recomandă începerea tratamentului în apropierea debutului pubertăţii.

**IV. Tratament (doze, condiţii de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

**GENOTROPIN(R) 16 UI (5,3 mg); GENOTROPIN(R) 36 UI (12 mg)** - Somatropinum

Dozele şi schema de administrare trebuie să fie individualizate.

Somatropin se administrează injectabil, subcutanat, iar locul administrării trebuie schimbat pentru a preveni lipoatrofia.

În SPW tratamentul duce la îmbunătăţirea creşterii şi a compoziţiei organismului (raportului masă musculară/ţesut gras) la copii.

În general, se recomandă doza de 0,035 mg somatotropină/kg/zi sau 1 mg somatotropină/m2/zi. Doza zilnică nu trebuie să depăşească 2,7 mg somatotropină.

Dozele recomandate la copii

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Indicaţie | Doza zilnică | Doza zilnică |

| | în mg/kg | în mg/mp |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Sindromul Prader-Willi | 0,035 | 1 |

| la copii | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

Tratamentul cu hormon de creştere se recomandă în general până la închiderea cartilajelor de creştere

Somatropin nu trebuie amestecat cu alte medicamente şi trebuie reconstituit numai cu ajutorul solventului furnizat.

**V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)**

Monitorizarea tratamentului se realizează prin evaluare periodică (la 3 luni), cu aprecierea creşterii şi dozarea GH.

În caz de miozită (foarte rar), se administrează o formă de Somatropin fără meta-cresol.

Somatotropina poate induce rezistenţă la insulină şi, la anumiţi pacienţi, hiperglicemie. De aceea, pacienţii trebuie supravegheaţi pentru a se evidenţia o eventuală intoleranţă la glucoză.

La pacienţii cu diabet zaharat manifest, instituirea tratamentului cu somatotropina poate necesita ajustarea terapiei antidiabetice.

Se recomandă insistent testarea funcţiei tiroidiene după începerea tratamentului cu somatotropina şi după modificările dozei.

În cazul deficitului de hormon de creştere secundar tratamentului afecţiunilor maligne, se recomandă urmărirea atentă a semnelor de recidivă a neoplaziei.

Copiii care şchiopătează în timpul tratamentului cu somatotropină trebuie examinaţi clinic privitor la posibile deplasări ale epifizelor la nivelul şoldului.

Dacă apar cefalee severă/recurentă, tulburări de vedere, greaţă şi/sau vărsături, se recomandă examinarea fundului de ochi pentru evidenţierea unui eventual edem papilar.

La pacienţii cu risc crescut pentru diabet zaharat (de exemplu, antecedente heredo-colaterale de diabet zaharat, obezitate, rezistenţă severă la insulină, acanthosis nigricans) trebuie efectuat testul de toleranţă la glucoză orală.

Doza optimă a hormonului de creştere trebuie verificată la fiecare 6 luni.

**VI. Criterii de excludere din tratament:**

Somatropin nu trebuie utilizat dacă există semne de activitate tumorală; tratamentul antitumoral trebuie definitivat înaintea începerii terapiei cu Somatropin.

Somatropin nu trebuie utilizat pentru stimularea creşterii la copiii cu nucleii de creştere epifizari închişi.

Pacienţii cu afecţiuni acute severe, cu complicaţii survenite după intervenţii chirurgicale pe cord deschis, intervenţii chirurgicale abdominale, politraumatisme, insuficienţă respiratorie acută sau stări similare, nu trebuie trataţi cu Somatropin.

Tratamentul cu Somatropin trebuie întrerupt în condiţiile efectuării transplantului renal.

Tratamentul cu Somatropin trebuie întrerupt dacă apare sarcina.

**VII. Prescriptori**

Tratamentul cu Somatropin este indicat a fi prescris de medicii din specialităţile Genetică Medicală, Pediatrie sau Endocrinologie.

**DCI: PEGVISOMANTUM\*)**

**#CIN**

***\*)*** *Menţionăm că, în tabelul de la începutul anexei nr. 1, poziţia nr. 68, corespunzătoare protocolului terapeutic PEGVISOMANTUM (H012E), a fost abrogată prin art. I pct. 3 din Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 461/477/2010 (****#M3****). Considerăm că, prin abrogarea acestei poziţii, a fost abrogat în mod implicit şi protocolul terapeutic PEGVISOMANTUM (H012E).*

**#B**

**Acromegalia** este o maladie cronică debilitantă severă cu o incidenţă anuală raportată de 3 - 4 cazuri la 1 milion de locuitori (AACE Guidelines, anexa 1). Morbiditatea şi mortalitatea asociate acromegaliei se datorează consecinţelor metabolice derivate din hipersecreţia de GH cât şi efectelor directe exercitate de adenom.

Examenul clinic clasic la pacienţii cu acromegalie în stadiu avansat evidenţiază accentuarea/deformarea faciesului, îngroşarea buzelor, creşterea în dimensiune a mandibulei (protruzie) şi distanţarea (spaţierea) dinţilor. Se mai descrie o creştere accentuată a extremităţilor (nas, mâini etc.).

Gravitatea bolii este determinată de următoarele tulburări sistemice:

• Cardiovasculare (hipertrofie cardiacă, sindrom hiperkinetic, afectarea ventriculului stâng, disfuncţie diastolică, hipertensiune arterială, patologie coronară)

• Metabolice (diabet)

• Articulare (artropatie hipertrofică prin creşterea cartilajelor şi a ţesutului sinovial, sindrom de tunel carpian)

• Hiperhidroză

• Sindromul apneei în somn

• Polipoza colonului la 30% din bolnavii cu acromegalie

Aceste tulburări pot fi prevenite în condiţiile instituirii precoce a unui tratament eficient.

Rata mortalităţii la pacienţii cu acromegalie se menţine ridicată, fiind de 2 - 4 ori mai mare comparativ cu populaţia generală şi se datorează în special complicaţiilor cardiovasculare. Terapia ce normalizează nivelul IGF-I (principalul marker biologic monitorizat în acromegalie) reduce riscul apariţiei acestor complicaţii, rata mortalităţii scăzând la un nivel comparabil cu cea din populaţia generală.

Tratamentul acromegaliei constă în:

• Chirurgie hipofizară - tratament de primă intenţie - are o rată de curabilitate a bolii de sub 50% în cazul macroadenoamelor hipofizare, şi până la 80% în microadenoame

• Terapia medicamentoasă - a doua linie terapeutică - include 3 grupe terapeutice:

- Analogii de somatostatin: octreotid/lanreotid realizează controlul adecvat al simptomelor clinice şi al nivelelor de GH şi IGF1 la circa 70% din pacienţi

- Agonişti dopaminergici (cabergolină/bromocriptină) controlează boala la mai puţin de 15% din pacienţi

- Antagonişti ai hormonului de creştere uman, grup reprezentat de Pegvisomant (**Somavert**). Acesta este un analog al hormonului de creştere uman, modificat genetic pentru a fi blocant al receptorilor hormonului de creştere, inhibând astfel acţiunea acestuia. Studiile clinice au evidenţiat o eficienţă remarcabilă la 97% din pacienţii trataţi pe o perioadă de 12 luni sau mai mult, nivelurile de IGF-1 atingând valori normale, în condiţii bune de siguranţă şi tolerabilitate

• Radioterapia, considerată în prezent a treia treaptă terapeutică în acromegalie (AACE Guidelines, anexa 1), are o rată de curabilitate a bolii de circa 30% la 10 ani, cu preţul unor efecte secundare notabile: panhipopituitarism la 50% din cazuri, apariţia unor tumori cerebrale secundare, arterită cerebrală radică, leziuni ale nervilor cranieni.

**I. CRITERIILE DE INCLUDERE A PACIENŢILOR ÎN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU PEGVISOMANT (SOMAVERT):**

1. Pacienţii cu acromegalie în evoluţie care au fost incluşi în programul CNAS de tratament cu analogi de somatostatină (conform protocolului CNAS pentru tratamentul cu Lanreotide) şi nu au îndeplinit criteriile de eficienţă a tratamentului (conform aceluiaşi protocol) în terapie simplă sau combinată cu analogi de somatostatină şi cabergolină.

2. Pacienţii cu acromegalie în evoluţie care nu au tolerat tratamentul cu analogi de somatostatină (în cadrul şi conform aceluiaşi Protocol CNAS)

Aceşti pacienţi pot beneficia de tratament cu pegvisomant pe o perioadă de maxim 5 ani, dar fără a depăşi 10 ani de la terminarea radioterapiei.

Criteriul de iradiere hipofizară nu se impune pacienţilor tineri operaţi de vârstă fertilă, fără insuficienţă gonadotropă post operatorie, la care radioterapia ar putea induce infertilitate (vezi punctul C Criterii de includere în tratamentul cu Lanreotide).

**Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu pegvisomant (Somavert) evaluări nu mai vechi de 6 luni:**

A. Caracteristici clinice de acromegalie activă, certificate obligatoriu de:

a) Supresia GH în hiperglicemia provocată (se adm. p.o. 75 g glucoză)

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| | 0 min | 30 min | 60 min | 90 min | 120 min |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Glicemie | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| GH | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

Interpretare: în acromegalie nu apare supresia GH < 1 ng/ml (metode RIA clasice) sau GH < 0.4 ng/ml (cu metode de dozare ultrasensibile IRMA)

b) IGF1. O valoare crescută susţine dg. de acromegalie activă. O valoare normală a IGF1, în condiţiile unui GH nesupresibil în hiperglicemie nu exclude eligibilitatea la tratament.

c) Curba de GH serie în 24 ore (minim 4 probe GH recoltate la intervale de 4 ore) poate înlocui la pacienţii cu diabet testul de supresie la hiperglicemie provocată. La acromegali GH este detectabil în toate probele. La normal GH este < 0.4 ng/ml în cel puţin 2 probe.

d) Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau MRI, pentru localizare: intraselară/cu expansiune extraselară, dimensiuni: diametre maxime - cranial, transversal.

N.B.

Absenţa restului tumoral la ex. CT postoperator în condiţiile criteriilor a. b. şi c. prezente, nu exclude eligibilitatea la tratament.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicaţiilor (susţinute prin documente anexate), a terapiei urmate şi a contraindicaţiilor terapeutice (susţinute prin documente anexate).

**Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru iniţierea tratamentului cu lanreotide:**

- Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată (la pacienţii diabetici), profil lipidic, transaminaze, uree, creatinină;

- Dozări hormonale: prolactina, cortizol plasmatic bazal 8 - 9 a.m. fT4, TSH, gonadotropi + Estradiol (la femei de vârstă fertilă) sau gonadotropi + Testosteron 8 - 9 a.m. (la bărbaţi);

- Ex. Oftalmologie: ex. FO, câmp vizual.

**II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL CNAS A TRATAMENTULUI CU PEGVISOMANT (SOMAVERT)**

Pacienţi eligibili vor fi prioritizaţi în funcţie de vârstă, având prioritate cei tineri şi de prezenţa a cel puţin una din complicaţiile specifice acromegaliei (cardiovasculare, respiratorii, metabolice, endocrine) documentate prin:

a) Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată, profil lipidic, fosfatemie, transaminaze, - **criterii pentru complicaţiile metabolice**.

b) Consult cardiologic clinic, echocardiografie şi EKG - **criterii pentru complicaţiile cardiovasculare**.

c) Analize hormonale pentru insuficienţă adenohipofizară şi a glandelor endocrine hipofizo-dependente: LH şi FSH seric, cortizol, TSH şi T4 liber, testosteron/estradiol - **criterii de complicaţii endocrine**;

d) Examen oftalmologic: câmp vizual (campimetrie computerizată) şi acuitate vizuală - **criterii pentru complicaţiile neurooftalmice**;

e) Polisomnografie cu şi fără respiraţie sub presiune (CPAP) - **criterii pentru depistarea şi tratarea apneei de somn**;

f) Colonscopie **criteriu pentru depistarea şi tratarea polipilor coloniei cu potenţial malign**.

**SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU ACROMEGALIE ÎN TRATAMENT CU PEGVISOMANT (SOMAVERT)**

Terapia cu **pegvisomant** se administrează pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu **Somavert**. **Pegvisomant** va fi păstrat ca tratament asociat până la constatarea eficienţei radioterapiei.

Trebuie administrată subcutanat o doză de încărcare de 80 mg pegvisomant, sub supraveghere medicală. Apoi, Somavert 10 mg reconstituit în 1 ml apă pentru preparate injectabile trebuie administrat subcutanat, o dată pe zi.

Ajustarea dozei trebuie făcută în funcţie de concentraţia serică de IGF-I. Concentraţia serică a IGF-I trebuie măsurată la fiecare 4 - 6 săptămâni, iar ajustările necesare trebuie făcute prin creşterea cu câte 5 mg/zi, pentru a aduce şi menţine concentraţia serică de IGF-I în limitele normale pentru vârsta şi sexul pacientului şi pentru menţinerea unui răspuns terapeutic optim.

Doza maximă nu trebuie să depăşească 30 mg/zi.

**III. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENŢILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU PEGVISOMANT (SOMAVERT)**

**Evaluarea rezultatului terapeutic şi decizia de a continua sau opri acest tratament se va face după criteriile Consensului de diagnostic al acromegaliei evolutive. În acest scop, pacienţii vor fi îndrumaţi către o clinică universitară, unde se vor efectua:**

**A. La interval de 4 săptămâni, în primele 6 luni:**

**a)** Determinări de IGF-I pentru ajustarea dozei optime de Somavert, iar ajustările necesare trebuie vor fi făcute prin creşterea dozei de Somavert cu câte 5 mg/zi, în paliere lunare, pentru a menţine concentraţia serică de IGF-I în limitele normale pentru vârsta şi sexul pacientului şi pentru menţinerea unui răspuns terapeutic optim.

**b)** Determinări ale transaminazelor (AST, ALT), criteriu de excludere din tratament.

**B. La fiecare 6 luni:**

a) Imagistica - rezonanţă magnetică nucleară sau tomografie computerizată hipofizară, pentru supravegherea volumului tumoral;

b) IGF1 (insulin-like growth factor 1) - criteriu de eficienţă

c) Examen oftalmologic: câmp vizual (campimetrie computerizată) şi acuitate vizuală pentru supravegherea complicaţiilor neurooftalmice

c) Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată, profil lipidic, ALT, AST, uree, creatinină, fosfatemie, pentru complicaţiile metabolice.

**C. Anual, în plus faţă de investigaţiile de la punctul B:**

a) Analize hormonale pentru funcţia adenohipofizară şi a glandelor endocrine hipofizodependente: LH şi FSH seric, cortizol, TSH şi T4 liber, testosteron/estradiol

b) Consult cardiologic clinic, EKG, opţional echocardiografie pentru complicaţiile de cardiomiopatie

**D. La 3 - 5 ani, în plus faţă de evaluările anuale:**

a) Colonoscopie pentru depistarea şi tratarea polipilor/cancerului de colon

b) Polisomnografie pentru depistarea şi tratarea apneei de somn

**IV. CRITERIILE DE EXCLUDERE A PACIENŢILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU PEGVISOMANT (SOMAVERT)**

1. Creşterea volumului tumoral hipofizar +/- apariţia complicaţiilor oftalmologice/neurologice

2. Creşterea titrului transaminazelor la peste 3 ori valoarea maximă a normalului

3. Ineficienţa terapeutică

4. Lipsa de complianţă a pacientului/personalului medical la monitorizarea tratamentului.

5. Pacienţi cu acromegalie şi care nu au dovezi ale ineficacităţii terapiei combinate cu analogi de somatostatină şi cabergolină în doze de minim 4 mg/săptămână, cel puţin 3 luni.

**ASPECTE ORGANIZATORICE INSTITUŢIONALE**

**Personal**

Selectarea bolnavilor trataţi cu Pegvisomant aparţine medicului curant specialist endocrinolog, care are şi responsabilitatea urmăririi şi controlării curei, având permisiunea de a ajusta doza terapeutică în funcţie de evaluările lunare. Medicul specialist endocrinolog are obligaţia de a înştiinţa CNAS şi CJAS de modificările dozelor prescrise în urma evaluărilor. Efectuarea tratamentului se face în ambulator, sub supravegherea medicului de familie.

**Fişa pacientului** este documentul care ilustrează toate acţiunile întreprinse în cadrul tratamentului cu Pegvisomant. Aceasta este întocmită de către medicul curant specialist endocrinolog care va înregistra datele specifice de evaluare a eficacităţii tratamentului.

Medicul curant specialist endocrinolog completează fişa pacientului în două exemplare, după care înmânează un exemplar către Comisia de Specialitate CNAS prin intermediul CJAS judeţene din raza administrativ teritorială în care îşi are domiciliul pacientul. Medicul curant este direct răspunzător de corectitudinea datelor înscrise. Iniţierea şi monitorizarea tratamentului aprobat reprezintă sarcina sa exclusivă.

Comisia de specialitate a CNAS analizează fişa pacientului şi comunică decizia trimiţând câte un exemplar din recomandarea aprobată către CJAS care are obligaţia de a o transmite atât pacientului cât şi medicului specialist endocrinolog curant. Aprobarea dosarului asigură începerea curei şi continuarea acesteia pe perioada recomandată conform protocolului, dacă nu intervin elemente susceptibile să o întrerupă (vezi punctul IV criterii de excludere).

Pe baza aprobării, medicul curant stabileşte doza şi modul de administrare al medicamentului. Iniţierea tratamentului care va fi prescris sub formă de reţetă fără contribuţie personală, se va face exclusiv de medicul specialist endocrinolog. Doar la iniţierea tratamentului pacientul sau reprezentantul legal al acestuia se va prezenta la CJAS sau CASMB, în vederea comunicării numelor farmaciilor care vor onora prescripţia cu **pegvisomant**.

Medicul de familie va continua tratamentul cu **pegvisomant** în ambulatoriu, conform scrisorii medicale primită din partea medicului specialist endocrinolog, urmând să îndrume pacientul către o clinică universitară, pentru evaluarea tratamentului lunar în primele 6 luni, apoi semestrial.

Orice modificare în schema terapeutică, inclusiv întreruperea tratamentului, va fi comunicată în scris medicului specialist endocrinolog şi comisiei CNAS.

Prin complicaţiile redutabile pe care le produce, această boală afectează semnificativ speranţa de viaţă şi calitatea vieţii bolnavilor de acromegalie. Tratamentul cu **Somavert** (pegvisomant) în acromegalie, în regim de gratuitate, ar putea înlesni accesul pacienţilor la medicaţie şi ar reprezenta o soluţie terapeutică eficientă pentru acest grup restrâns de bolnavi.

Acestea sunt motivele pentru care susţinem introducerea **Somavert** (pegvisomant) în regim de gratuitate, cu consecinţe şi asupra îmbunătăţirii actului medical în acest domeniu, element pe care îl considerăm esenţial în condiţiile actuale ale stării de sănătate a populaţiei.

**#M4**

***DCI: IMUNOGLOBULINA NORMALĂ PENTRU ADMINISTRARE INTRAVASCULARĂ***

***I. Utilizare în condiţii de spitalizare de scurtă durată într-o secţie de neurologie***

***Indicaţii***

*- Tratamentul de consolidare a remisiunii în neuropatiile imunologice cronice (polineuropatii inflamatorii cronice demielinizante, neuropatia motorie multifocală, neuropatiile paraproteinemice, paraneoplazice, vasculitice)*

*- Tratamentul de consolidare a remisiunii în miopatiile inflamatorii cronice (polimiozita, dermatomiozita) la pacienţii cu efecte adverse sau fără beneficiu din partea terapiei cu corticosteroizi*

*- Tratamentul pacienţilor cu miastenia gravis rapid progresivă, pentru echilibrare înainte de timectomie*

*- Tratamentul afecţiunilor paraneoplazice ale sistemului nervos central şi al encefalitei Rasmussen*

*Doza: 1 - 2 g/kg corp/cură*

*Durata curei: 2 - 5 zile*

*Repetiţia curelor la 4 - 6 săptămâni*

***II. Utilizare în condiţii de spitalizare în secţia de neurologie sau terapie intensivă neurologică***

***Indicaţii***

*- Tratamentul poliradiculonevritei acute Guillain Barre*

*- Tratamentul decompensărilor acute ale neuropatiilor cronice demielinizante autoimune*

*- Tratamentul acut al crizei miastenice*

*Doza: 2 g/kg corp/cură*

*Durata curei: 5 zile*

**#B**

**DCI: RIBAVIRINUM**

**Indicaţii**

Pacienţii cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic şi infecţie virală cu virusul hepatitei C, cu replicare activă (titruri > 100 ARN VHC copii/mL), cu eRFG > 50 mL/min.

**Tratament**

**Ţinta**

Reducerea titrului sau titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedetectabil.

**Doze**

Ribavirinum, în doze adaptate gradului deficitului funcţional renal:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| **Stadiul BCR** | **Ribavirinum** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1 - 2 (eRFG > 60 mL/min) | 800 - 1200 mg în două doze |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 3 - 4 (eRFG | 400 - 800 mg |

| 15 - 59 mL/min) | (Nu este recomandată când eRFG < 50 mL/min) |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 5 (eRFG < 15 mL/min) | Nu este recomandată |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

După 3 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

**Monitorizare**

Răspunsul la terapia anti-virală la 3 luni (titru copii ARN VHC)

**#M14**

***Prescriptori:*** *Medici în specialitatea nefrologie.*

**#B**

**DCI: PEGINTERFERONUM ALFA 2B**

**Indicaţii**

Pacienţii cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic şi infecţie cu virusul hepatitei C cu replicare activă [(titruri > 100 ARN VHC copii/mL)] sau virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv şi > 104 copii VHB ADN/mL].

**Tratament**

**Ţinta**

Reducerea titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedectabil, sau reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 şi negativarea AgHBe.

**Doze**

Peginterferonum alfa 2b, în doze adaptate gradului deficitului funcţional renal:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| **Stadiul BCR** | **Peginterferonum alfa 2b** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1 - 2 (eRFG > 60 mL/min) | 1,5 mcg/kg - săpt., s.c.|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 3 - 4 (eRFG | 1 mcg/kg - săpt., s.c. |

| 15 - 59 mL/min) | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 5 (eRFG < 15 mL/min) | 1 mcg/kg - săpt., s.c. |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

În infecţia cu virusul hepatitei C se testează răspunsul la terapie după 3 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

În infecţia cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

**Monitorizare**

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei C) la 3 luni (titru copii ARN VHC)

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) iniţial la 4 luni (titru copii AdN VHB), apoi la 6 luni.

**#M14**

***Prescriptori:*** *Medici în specialitatea nefrologie.*

**#B**

**DCI: PEGINTERFERONUM ALFA 2A**

**Indicaţii**

Pacienţii cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic şi infecţie cu virusul hepatitei C cu replicare activă [(titruri > 100 ARN VHC copii/mL)] sau virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv şi > 104 copii VHB ADN/mL].

**Tratament**

**Ţinta**

Reducerea titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedectabil, sau reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 şi negativarea AgHBe.

**Doze**

Peginterferonum alfa 2a, în doze adaptate gradului deficitului funcţional renal:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| **Stadiul BCR** | **Doza Peginterferonum alfa 2a** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1 - 2 (eRFG > 60 mL/min) | 180 mcg/săpt., s.c. |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 3 - 4 (eRFG | 135 mcg/săpt., s.c. |

| 15 - 59 mL/min) | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 5 (eRFG < 15 mL/min) | 135 mcg/kg - săpt., s.c. |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

În infecţia cu virusul hepatitei C se testează răspunsul la terapie după 3 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

În infecţia cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

**Monitorizare**

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei C) la 3 luni (titru copii ARN VHC)

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) iniţial la 4 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni.

**#M14**

***Prescriptori:*** *Medici în specialitatea nefrologie.*

**#B**

**DCI: LAMIVUDINUM**

**Indicaţii**

Pacienţii cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomopatologic şi infecţie virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHbe pozitiv şi > 104 copii VHB ADN/mL].

**Tratament**

**Ţinta**

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 şi negativarea AgHBe.

**Doze**

Lamivudinum, în doze adaptate gradului deficitului funcţional renal:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| | **eRFG (mL/min)** |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | **>/= 50** | **30 - 50** | **10 - 29** | **< 10** | **HD** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Lamivudina | 100 mg | 100 mg | 100 mg | 35 mg | 35 mg |

| | p.o. la | iniţial, | iniţial, | iniţial, | iniţial, |

| | 24 ore | apoi 50 mg, | apoi 25 mg, | apoi 15 mg, | apoi 10 mg, |

| | | p.o. la | p.o. la | p.o. la | p.o. la |

| | | 24 ore | 24 ore | 24 ore | 24 ore |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

După 4 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni la cei AgHBe pozitiv şi nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitorizare la 6 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

**Monitorizare**

Răspunsul la terapia anti-virală iniţial la 4 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni. Apariţia rezistenţei impune utilizarea altui anti-viral (adefovirum, entecavirum).

**#M14**

***Prescriptori:*** *Medici în specialitatea nefrologie.*

**#B**

**DCI: INTERFERONUM ALFA 2B**

**Indicaţii**

Pacienţii cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic şi infecţie cu virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv şi > 104 copii VHB ADN/mL].

**Tratament**

**Ţinta**

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 şi negativarea AgHBe.

**Doze**

Interferonum alfa 2b, în doză de 35 milioane unităţi/săptămână.

În infecţia cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

**Monitorizare**

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) iniţial la 4 luni (titru copii ARN VHB), apoi la 6 luni.

**#M14**

***Prescriptori:*** *Medici în specialitatea nefrologie.*

**#B**

**DCI: INTERFERONUM ALFA 2A**

**Indicaţii**

Pacienţii cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic şi infecţie cu virusul virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv şi > 10^4 copii VHB ADN/mL].

**Tratament**

**Ţinta**

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 şi negativarea AgHBe.

**Doze**

Interferonum alfa (2a, 2b), în doză de 4.5 milioane unităţi x 3/săptămână.

În infecţia cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

**Monitorizare**

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) iniţial la 4 luni (titru copii ARN VHB), apoi la 6 luni.

**#M14**

***Prescriptori:*** *Medici în specialitatea nefrologie.*

**#B**

**DCI: ENTECAVIRUM**

**Indicaţii**

Pacienţii cu nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomopatologic şi infecţie virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHbe pozitiv şi > 104 copii VHB ADN/mL].

**Tratament**

**Ţinta**

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 şi negativarea AgHBe.

**Doze**

Entecavirum, în doze adaptate gradului deficitului funcţional renal:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| | **eRFG (mL/min)** |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | **>/= 50** | **30 - 50** | **10 - 29** | **< 10** | **HD** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Entecavirum | 0.5 mg | 0.25 mg | 0.15 mg | 0.05 mg | Administrare |

| | p.o. | p.o. | p.o. | p.o. | după HD |

| | la 24 ore| la 24 ore| la 24 ore| la 24 ore| |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Entecavirum | 1 mg p.o.| 0.5 mg | 0.3 mg | 0.1 mg | Administrare |

| (la non-responsivi| la 24 ore| p.o. | p.o. | p.o. | după HD |

| la lamivudina) | | la 24 ore| la 24 ore| la 24 ore| |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

După 4 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni la cei AgHBe pozitiv şi nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitorizare la 6 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

**Monitorizare**

Răspunsul la terapia anti-virală iniţial la 4 luni (titru copii ARN VHB), apoi la 6 luni. Apariţia rezistenţei impune utilizarea altui anti-viral (adefovirum dipivoxilum).

**#M14**

***Prescriptori:*** *Medici în specialitatea nefrologie.*

**#B**

**DCI: ADEFOVIRUM DIPIVOXILUM**

**Indicaţii**

Pacienţii cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomopatologic şi infecţie virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHbe pozitiv şi > 10^4 copii VHB ADN/mL].

**Tratament**

**Ţinta**

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 şi negativarea AgHBe.

**Doze**

Adefovirum dipivoxilum, în doze adaptate gradului deficitului funcţional renal:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| | **eRFG (mL/min)** |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | **>/= 50** | **30 - 50** | **10 - 29** | **< 10** | **HD** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Adefovir | 10 mg | 10 mg | 10 mg | ? | 10 mg p.o. |

| | p.o. | p.o. | p.o. | | la 7 zile |

| | la 24 ore| la 48 ore| la 72 ore| | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

După 3 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni la cei AgHBe pozitiv şi nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitorizare la 6 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

**Monitorizare**

Răspunsul la terapia anti-virală iniţial la 3 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni. Apariţia rezistenţei impune utilizarea altui anti-viral (entecavirum).

**#M14**

***Prescriptori:*** *Medici în specialitatea nefrologie.*

**#B**

**DCI: CASPOFUNGINUM**

**Indicaţii**

- sepsis cu scor Carmeli 2 sau 3

- neutropenia febrilă

Evaluarea riscului - Carmeli

• A. Contactul cu sectorul sanitar:

\_

1) Fără contact |1|

|\_|

\_

2) Contact fără proceduri invazive |2|

|\_|

\_

3) Contacte repetate cu proceduri invazive |3|

|\_|

• B. Tratament AB:

\_

1) Fără AB |1|

|\_|

\_

2) Cu AB în antecedente |2|

|\_|

• C. Caracteristicile pacientului:

\_

1) Tânăr - fără comorbidităţi |1|

|\_|

\_

2) Vârstnic cu comorbidităţi |2|

|\_|

\_

3) Pacient imunodeprimat: |3|

|\_|

- AIDS

- BPOC

- Cancer

- BMT

**Tratament**

**Schema de tratament:**

Se iniţiază tratamentul cu Caspofungin şi după identificarea agentului etiologic se aplică principiul dezescaladării, folosind agentul antifungic cel mai activ.

**Doze:**

- 70 mg IV în prima zi, apoi 50 mg/zi

**DCI: VORICONAZOLUM**

**Indicaţii**

- sepsis cu scor Carmeli 2 sau 3

- neutropenia febrilă

Evaluarea riscului - Carmeli

• A. Contactul cu sectorul sanitar:

\_

1) Fără contact |1|

|\_|

\_

2) Contact fără proceduri invazive |2|

|\_|

\_

3) Contacte repetate cu proceduri invazive |3|

|\_|

• B. Tratament AB:

\_

1) Fără AB |1|

|\_|

\_

2) Cu AB în antecedente |2|

|\_|

• C. Caracteristicile pacientului:

\_

1) Tânăr - fără comorbidităţi |1|

|\_|

\_

2) Vârstnic cu comorbidităţi |2|

|\_|

\_

3) Pacient imunodeprimat: |3|

|\_|

- AIDS

- BPOC

- Cancer

- BMT \_\_\_\_\_

|sau 3|

|\_\_\_\_\_|

**Tratament**

**Schema de tratament:**

Se iniţiază tratamentul cu voriconazol şi după identificarea agentului etiologic se aplică principiul dezescaladării, folosind agentul antifungic cel mai activ

**Doze:**

- iv: 6 mg/kgc x 2/zi, în prima zi, apoi 4 mg/kgc x 2/zi în aspergiloză şi infecţii severe cu alte mucegaiuri. În infecţiile severe cu Candida spp.: 3 mg/Kgc x 2/zi.

- oral (comprimate şi suspensie):

- Gr. > 40 Kg: 400 mg, po, x 2/zi în prima zi, apoi 200 mg, po, x 2/zi

- Gr. < 40 Kg: 200 mg, po, x 2/zi în prima zi, apoi 100 mg, po, x 2/zi

**DCI: MITOXANTRONUM**

**Indicaţiile tratamentului imunosupresor în scleroza multiplă:**

**• forma secundar progresivă a SM**

**• în cazul eşecului tratamentului imunomodulator**

**MITOXANTRONUM (NOVANTRONE)** este în prezent singurul imunosupresor demonstrat şi înregistrat oficial de către FDA în S.U.A. (şi de către alte autorităţi naţionale, inclusiv de către ANM din România) ca modificator al evoluţiei SM

**Efectele dovedite ale produsului:**

• scade frecvenţa puseelor şi/sau invaliditatea clinică

• ameliorează aspectul IRM al leziunilor în formele foarte active de SM recurentă, SM secundar progresivă şi SM progresiv-recurentă,

dar,

• cu riscul reacţiilor adverse importante

- hematologice

- cardiotoxicitate severă

(În general însă, dacă indicaţia terapeutică şi evaluarea clinică şi biologică sunt riguros realizate, MITOXANTRONUM este un medicament bine tolerat)

Doza:

• 12 mg/mp suprafaţă corporală i.v. o dată la 3 luni

• o doză maximă cumulativă de 140 mg/mp suprafaţă corporală

• în total 8 - 12 doze în 2 - 3 ani

**(sub monitorizarea atentă a funcţiei cardiace, HLG şi funcţiei hepatice)**

Alte tratamente imunosupresoare nu au demonstrat, până în prezent, prin studii controlate, eficacitatea în sensul modificării favorabile a evoluţiei S.M. De aceea ele pot fi folosite doar în cazuri individuale în care medicul curant îşi asumă responsabilitatea indicaţiei şi a supravegherii siguranţei şi eficacităţii tratamentului.

**SCLEROZA MULTIPLĂ - TRATAMENT IMUNOMODULATOR**

**Criterii de indicare a tratamentului imunomodulator:**

• diagnostic de certitudine de SM (**SM formă clinic definită** conform criteriilor Mc Donald), forma **recurent-remisivă** sau formă **secundar progresivă**

(aceasta din urmă formă având indicaţia înregistrată doar pentru unele dintre medicamente).

• **sindromul clinic izolat (CIS)** cu modificări IRM caracteristice de SM (ceea ce presupune excluderea altor afecţiuni care se pot manifesta asemănător clinic şi imagistic)

**Contraindicaţii ale tratamentului imunomodulator:**

• lipsa criteriilor de certitudine a diagnosticului de SM

• SM forma primar-progresivă

• tulburări psihiatrice, în special depresia medie sau severă

• sarcina în evoluţie

• intoleranţa la unul dintre medicamentele imunomodulatoare

• alte afecţiuni: afecţiuni hematologice grave, afecţiuni hepatice grave, neoplazii

**Eşecul terapeutic la o formă de tratament imunomodulator este definit când sub tratament un pacient face 2 sau 3 recăderi în 6 luni sau cel puţin 4 recăderi într-un an.**

Urmărirea evoluţiei sub tratament a pacienţilor cu S.M. aflaţi sub o formă de tratament imunomodulator este recomandabil a se face prin:

- examen clinic o dată la 3 luni (sau ori de câte ori evoluţia clinică o impune)

- evaluarea scorului EDSS anual (sau ori de câte ori evoluţia clinică o impune)

- evidenţa anuală a numărului de recăderi clinice

- examen IRM cerebral anual (cel puţin în primii 2 ani de tratament, apoi doar atunci când există argumente medicale care să justifice indicaţia)

**Eşecul tratamentului imunomodulator constă în:**

• prezenţa a 4 sau mai multe pusee pe an (v. definiţia de mai sus a eşecului terapeutic)

• progresia continuă a bolii

• reacţii adverse severe

**În aceste condiţii se iau în considerare:**

• întreruperea tratamentului imunomodulator

• schimbarea medicamentului imunomodulator

• asocierea altor medicamente simptomatice

• asocierea corticoterapiei de scurtă durată

• administrarea unui medicament imunosupresor.

**Medicamentele utilizate pentru tratament imunomodulator sunt:**

• **interferon beta 1a (REBIF)** cu administrare s.c. 3 doze/săptămână (doze de 22 sau 44 micrograme per doză; se recomandă iniţierea cu doza de 22 micrograme şi ulterior continuarea cu 44 micrograme)

• **interferon beta 1 a (AVONEX)** cu administrare i.m. o doză/săptămână (doză de 30 micrograme per doză)

• **interferon beta 1 b (BETAFERON)** cu administrare s.c. o doză la 2 zile (doză de 8 milioane UI per doză)

• **glatiramer acetat (COPAXONE)** cu administrare s.c. o doză zilnic (doză de 20 mg per doză)

**INDICAŢII ALE TRATAMENTULUI IMUNOMODULATOR:**

**1. Sindromul clinic izolat:**

• **BETAFERON** sau **AVONEX** în raport cu complianţa pacientului

**2. SM forma clinic definită cu recăderi şi remisiuni cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5.5**

• oricare dintre cele 4 preparate de mai sus, în funcţie de complianţa pacientului şi dinamica bolii

• în cazul interferonului beta 1a, dacă pacientul până la iniţierea tratamentului a avut recăderi mai frecvente sau agravare clinică evidentă în ultimii 1 - 2 ani, se preferă interferonul beta cu administrare în doze mai mari şi mai frecvente, respectiv **REBIF** sau **BETAFERON**

**3. În forma secundar progresivă cu scor EDSS de până la 6.5**, singurul preparat înregistrat şi aprobat este produsul interferon beta 1 b (BETAFERON)

**4. În formele progresive cu recăderi** este indicat şi preparatul **REBIF** (interferon beta 1 a în doza de 44 micrograme s.c de 3 ori pe săptămână)

**• NATALIZUMAB**

Este indicat în cazul în care un pacient aflat deja sub unul din tratamentele de mai sus are o agravare clinică evidentă corelată cu scăderea responsivităţii sau la pacienţii cu forme severe de la început, NU raportat la scorul EDSS ci la dinamica bolii (adică cel puţin 2 sau mai multe pusee care produc invaliditate într-un an şi cu una sau mai multe leziuni hipercaptante de gadolinium la IRM craniană sau o creştere semnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu o IRM craniană recentă) - în concordanţă cu criteriile EMEA.

**Mod de administrare:**

• 300 mg în piv la interval de 4 săptămâni

**Precauţii şi contraindicaţii:**

• excluderea leucoencefalopatiei multifocale progresive

• excluderea altor infecţii produse de germeni condiţionat patogeni

• hipersensibilitatea la **NATALIZUMAB**

• tratament anterior sau simultan cu alte imunosupresoare

• boli hepatice preexistente

• sarcina şi alăptarea

Pe durata tratamentului pacientului trebuie monitorizat clinic, biologic şi imagistic pentru depistarea precoce a reacţiilor adverse grave:

- leucoencefalopatie multifocală progresivă

- infecţii în special cu germeni condiţionat patogeni

- insuficienţă hepatică

- reacţii de hipersensibilitate

În oricare dintre aceste situaţii tratamentul trebuie întrerupt de urgenţă

**DCI: FULVESTRANTUM**

**Definiţia afecţiunii:**

\_

|\_| Cancer mamar avansat

**Stadializarea afecţiunii:**

\_

|\_| Stadiul avansat loco-regional sau metastazat (stadiile III şi IV)

**I. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):**

\_

|\_| vârsta, sex: femei în post-menopauză;

\_

|\_| parametrii clinico-paraclinici:

- tumori cu receptori pentru estrogeni prezenţi;

- cancer mamar avansat loco-regional sau metastazat, în caz de recidivă survenită în timpul sau după terapia antiestrogenică adjuvantă sau în caz de evoluţie sub tratament cu un antiestrogenic.

**II. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):**

\_

|\_| doza: 250 mg administrată la intervale de 1 lună, intramuscular lent, în

muşchiul fesier;

\_

|\_| scăderea dozelor: NU ESTE APLICABIL;

\_

|\_| perioada de tratament: până la progresia bolii.

**III. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)**

\_

|\_| parametrii clinico-paraclinici:

- examen fizic,

- examene de laborator ale sângelui

- imagistica (Rx, echo sau CT)

\_

|\_| periodicitate: evaluarea răspunsului la interval de 3 luni

Criterii de excludere din tratament:

\_

|\_| Reacţii adverse: nu este cazul, dar criteriu de excludere poate fi oricare dintre următoarele contraindicaţii pentru fulvestrant:

\_

|\_| Contraindicaţii:

• paciente cu hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;

• pe perioada sarcinii şi alăptării;

• în caz de insuficienţă hepatică severă.

\_

|\_| Co-morbidităţi: insuficienţă hepatică severă.

\_

|\_| Non-compliant nu este aplicabil

**IV. Reluare tratament (condiţii) - NU ESTE APLICABIL**

**V. Prescriptori: medici specialişti oncologie medicală**

**#M14**

***DCI: BEVACIZUMABUM***

***A. Definiţia afecţiunii: Cancer colorectal***

***I. Stadializarea afecţiunii:*** *metastatic*

***II. Criterii de includere***

*1. Cancer colorectal metastatic în asociere cu chimioterapie pe baza de fluoropirimidine (indiferent de linia de tratament, inclusiv întreţinere).*

*2. La pacienţi cu:*

*a) vârsta > 18 ani*

*b) funcţie hemato-formatoare, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic şi a inhibitorului de VEGF: neutrofile >/= 1,5 x 109/L, trombocite >/= 100 x 109/L şi Hemoglobină >/= 9 g/L, bilirubina serică </= 1,5 x LSN, fosfataza alcalină </= 2,5 x LSN sau </= 5 x LSN în prezenţa metastazelor hepatice; ALT şi AST </= 2,5 x LSN sau </= 5 x LSN în prezenţa metastazelor hepatice; creatinină serică </= 1,5 x LSN sau clearance al creatininei > 50 mL/min.*

***III. Criterii de excludere din tratament:***

*- Intervenţie chirurgicală majoră în ultimele 28 de zile*

*- Tratamentul se opreşte în caz de progresie a bolii când bevacizumab se administrează în linia a doua.*

*- Tratamentul se opreşte în caz de a doua progresie a bolii când Bevacizumab se administrează în linia întâi.*

*- Instalare de efecte secundare severe:*

*• perforaţie gastro-intestinală*

*• fistulă TE (traheoesofagiană) sau orice fistulă de grad 4*

*• evenimente tromboembolice arteriale*

*• embolism pulmonar, care pune în pericol viaţa (gradul 4), iar pacienţii cu embolism pulmonar de grad </= 3 trebuie atent monitorizaţi.*

***IV. Tratament***

*a) 5 mg/kgc, sau 10 mg/kgc administrat o dată la două săptămâni sau 7,5 mg/kgc sau 15 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)*

***V. Monitorizarea tratamentului (clinic şi paraclinic)***

*- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice*

*- Se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale în timpul tratamentului.*

*- Tratamentul trebuie întrerupt definitiv la pacienţii la care apare proteinurie de grad 4 (sindrom nefrotic).*

***VI. Reluare tratament (condiţii)***

*- după tratarea efectelor adverse*

***VIII. Prescriptori:*** *medici din specialitatea oncologie medicală.*

***B. Definiţia afecţiunii: Cancer mamar***

*Tratamentul cancerului mamar în stadiu metastatic*

***I. Indicaţii:***

*a) în asociere cu paclitaxel pentru tratamentul de primă linie al pacienţilor adulţi cu neoplasm mamar metastatic*

*b) în asociere cu capecitabină pentru tratamentul de primă linie al pacienţilor adulţi cu neoplasm mamar metastatic la care tratamentul cu alte opţiuni chimioterapice incluzând taxani sau antracicline nu este considerat adecvat. Pacienţii la care s-au administrat scheme terapeutice conţinând taxani şi antracicline, ca tratament adjuvant, în ultimele 12 luni, trebuie excluşi din tratamentul cu bevacizumab în asociere cu capecitabina*

***II. Criterii de includere:***

*a) Vârstă peste 18 ani*

*b) Prima linie de tratament*

*c) ECOG 0 - 1*

*d) Test FISH/CISH/SISH negativ, determinat în laboratoarele acreditate*

*e) Stadiu metastatic*

*f) Neu > 1.500/mm3, tr > 100.000/mm3*

*g) Bilirubină </= 1,5 mg/dl*

*h) Creatinină </= 2 mg/dl*

*i) AST/ALT </= 2 x vn (5 x vn în cazul metastazelor hepatice)*

*j) PT/PTT </= 1,5 x vn, INR </= 1,5 x vn*

*k) Proteinuria absentă (dipstick)*

***III. Criterii de excludere/întrerupere:***

*a) Afecţiuni cardiace semnificative (infarct miocardic, angină instabilă, ICC, tulburări de ritm, HTA necontrolată)*

*b) Antecedente de AVC*

*c) Antecedente de tromboză venoasă profundă*

*d) Proteinurie*

*e) Progresia bolii*

*f) Imunohistochimie pentru documentarea statusului HER 2 negativ*

*IV.* ***Durata tratamentului:*** *până la progresie sau apariţia unor efecte secundare care depăşesc beneficiul terapeutic.*

***V. Forma de administrare:***

*a) i.v. 10 mg/kgc, la 2 săptămâni*

*b) i.v. 15 mg/kgc, la 3 săptămâni*

***VI. Monitorizare:***

*a) Determinarea proteinuriei la 3, 6, 9, 12 luni;*

*b) Evaluarea imagistică.*

*VII.* ***Prescriptori:*** *medici specialişti Oncologie medicală*

*C. Definiţia afecţiunii: Cancer pulmonar*

*Bevacizumab în asociere cu chimioterapie cu săruri de platină, este indicat pentru tratamentul de linia întâi (şi de menţinere a beneficiului terapeutic al chimioterapiei de linia întâi) al pacienţilor cu cancer pulmonar non-microcelular (NSCLC), avansat inoperabil, metastatic sau recurent, excluzând tipul histologic cu celule predominant scuamoase.*

*Bevacizumab administrat în asociere cu erlotinib este indicat pentru tratamentul de prima linie al pacienţilor adulţi cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, diferit de tipul histologic cu celule scuamoase, avansat inoperabil, metastazat sau recurent, cu mutaţii activatoare ale receptorului pentru factorul de creştere epidermal (EGFR).*

***I. Stadializarea afecţiunii***

*- NSCLC avansat inoperabil, metastatic sau recurent*

***II. Criterii de includere:***

*- NSCLC avansat inoperabil, metastatic sau recurent diferit de tipul histologic cu celule scuamoase ca:*

*- Tratament de linia I-a în asociere cu chimioterapie cu săruri de platină până la 6 cicluri, după care se administrează bevacizumab în monoterapie până la progresia bolii,*

*- vârsta > 18 ani,*

*- status de performanţă ECOG 0 - 1,*

*- tensiune arterială bine controlată (< 150/100 mmHg).*

*- funcţie hepatică, renală şi cardiovasculară care permit administrarea tratamentului citostatic şi a inhibitorului de VEGF neutrofile >/= 1500/mm3, trombocite >/= 100000/mm3 şi hemoglobină >/= 9 mg/dL, bilirubina serică </= 1,5 mg/dL, ALT şi AST </= 5 x LSN; creatinină serică </= 1,5 x LSN*

***III. Tratament***

*- Doza recomandată de bevacizumab este de 7,5 mg/kg sau 15 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la fiecare 3 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă, în asociere cu chimioterapia bazată pe săruri de platină.*

*- Tratamentul cu bevacizumab se va continua până la primele semne de progresie a bolii sau toxicitate inacceptabilă.*

*- doza recomandată de bevacizumab, în asociere cu erlotinib, este de 15 mg/kgc, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, la fiecare 3 săptămâni.*

***IV. Monitorizarea tratamentului:***

*- Pacienţii vor fi urmăriţi imagistic. În caz de progresie tumorală tratamentul va fi întrerupt.*

***V. Criterii de excludere din tratament:***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

*- Hipersensibilitate la medicamentele obţinute pe celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO) sau la alţi anticorpi recombinanţi umani sau umanizaţi.*

*- Istoric de hemoptizie mare*

*- Istoric de boală cardiacă:*

*a) Insuficienţă cardiacă > clasa II NYHA*

*b) Boală ischemică acută (infarct miocardic acut în ultimele 6 luni)*

*c) Hipertensiune necontrolată medicamentos*

*- Intervenţie chirurgicală majoră în ultimele 28 zile*

*- Metastaze cerebrale netratate*

***VI. Prescriptori:*** *medici specialişti oncologie medicală*

***D. Definiţia afecţiunii - cancer renal***

***I. Stadializarea afecţiunii***

*- stadiul metastatic/local avansat*

***II. Criterii de includere***

*- Diagnostic de cancer renal confirmat histopatologic cu prognostic bun sau intermediar*

*- Pacienţi cu carcinom renal metastatic sau local avansat chirurgical nerezecabil sau recidivat chirurgical nerezecabil ca tratament de linia I-a în asociere cu interferon alfa-2b*

*- vârsta > 18 ani*

*- funcţie hepatică, renală şi cardiovasculară care permit administrarea tratamentului citostatic şi a inhibitorului de VEGFR*

***III. Tratament***

*- 10 mg/kgc, q2w, în combinaţie cu interferon alfa;*

*- doza de bevacizumab nu se reduce;*

*- până la progresia bolii chiar dacă interferonul la care s-a asociat a fost oprit (ex.: răspuns complet, reacţii adverse specifice interferon-alfa).*

***IV. Monitorizarea tratamentului***

*- tensiunea arterială (înainte şi după fiecare administrare)*

*- funcţia hepatică, medulară (lunar)*

*- investigaţii imagistice: ecografie, CT la 3 luni sau în funcţie de semnele clinice de evoluţie*

***V. Criterii de excludere din tratament:***

*• Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă*

*• Status de performanţă ECOG >/= 3*

*• Perforaţie intestinală*

*• Intervenţie chirurgicală majoră în ultimele 28 zile*

*• Istoric de boală cardiacă:*

*- Insuficienţă cardiacă > clasa II NYHA*

*- Boală ischemică acută (infarct miocardic acut în ultimele 6 luni)*

*- Hipertensiune necontrolată medicamentos*

*- Tromboza venoasă/condiţii trombembolice fără tratament*

*- Tromboză arterială*

***VI. Reluare tratament (condiţii)***

*- tratamentul cu bevacizumab trebuie întrerupt temporar în cazul*

*a) apariţiei unei tromboze venoase*

*b) după remisiune, prin instituirea terapiei anticoagulante, tratamentul cu bevacizumab se poate relua.*

***VII. Prescriptori***

*- medici specialişti oncologie medicală.*

**#M14**

***DCI: IMATINIBUM***

***A. PRESCRIEREA ŞI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ÎN TUMORILE SOLIDE***

***I. Indicaţii***

*1. Tratamentul pacienţilor adulţi cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) maligne inoperabile şi/sau metastatice cu Kit (CD 117) pozitiv.*

*2. Tratamentul adjuvant al pacienţilor adulţi cu risc semnificativ (risc mare sau intermediar) de recidivă în urma rezecţiei tumorilor GIST cu Kit (CD 117) pozitiv. Pacienţilor cu risc mic sau foarte mic de recidivă nu trebuie să li se administreze tratament adjuvant.*

*3. Tratamentul pacienţilor adulţi cu Dermatofibrosarcom Protuberans (PDFS) inoperabile şi pacienţilor adulţi cu PDFS recidivante şi/sau metastatice, care nu sunt eligibili pentru tratamentul chirurgical.*

***II. Criterii de includere***

*• Boala extinsă (avansată loco-regional sau metastatică)*

*• Boala localizată (operabilă)*

*• Tumori stromale gastro-intestinale inoperabile şi/sau metastatice kit (CD 117+) pozitive*

*• Tumori stromale gastro-intestinale operate radical cu risc crescut sau intermediar de recidivă/metastazare*

*- Dimensiune peste 3 cm, index mitotic crescut, localizare extra-gastrică, marginile chirurgicale microscopic pozitive sau ruptură tumorală spontană sau în cursul intervenţiei*

*• Vârsta peste 18 ani*

*• Indice de performanţă ECOG 0 - 2*

*• Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă:*

*- Hb > 9 g/dl, Le > 3000/mm3, N > 1500/mm3, Tr > 100000/mm3*

*- Probe hepatice: bilirubina totală < 1,5 ori limita superioară a normalului (LSN), transaminaza (AST/SGOT, ALT/SGPT) şi fosfataza alcalină < 3 ori LSN pentru pacienţii fără metastaze hepatice; transaminaza (AST/SGOT şi ALT/SGPT) şi fosfataza alcalină < 5 ori LSN dacă există metastaze hepatice*

*- Probe renale: clearance al creatininei > 45 ml/min (sau echivalent de creatinină serică)*

***III. Criterii de excludere:***

*• Reacţii adverse grave determinate de tratament, care fac imposibilă continuarea acestuia*

*• Boala progresivă*

*• Necomplianţa pacientului*

***IV. Modalitatea de administrare:***

*Doza zilnică recomandată: 400 mg.*

*În cazuri refractare, doza de Imatinib poate fi crescută la 800 mg sau se va trece la terapie cu sunitinib.*

*Pentru dermatofibrosarcom protuberans doza recomandată de Imatinib este de 800 mg pe zi (în două prize de 400 mg).*

*În studiile clinice efectuate la pacienţii cu GIST sau dermatofibrosarcom protuberans, recidivate şi/sau metastatice tratamentul a fost continuat până la progresia bolii.*

*Pentru tratamentul adjuvant al cazurilor de GIST operate cu risc de recidivă, durata tratamentului cu Imatinib este de 36 luni.*

***V. Criterii de întrerupere a tratamentului (temporară/definitivă la latitudinea medicului curant):***

*• reacţie adversă non-hematologică severă*

*• deces*

***VI. Monitorizarea răspunsului la tratament:***

*Evaluarea eficacităţii va fi efectuată prin explorări imagistice la 3 luni. La majoritatea pacienţilor activitatea antitumorală se evidenţiază prin scăderea dimensiunilor tumorii, dar la unii pacienţi se pot observa doar modificări ale densităţii tumorale evidenţiate prin tomografie computerizată (TC), sau aceste modificări pot preceda o scădere întârziată a dimensiunilor tumorale. De aceea, atât dimensiunile tumorale cât şi densitatea tumorală evidenţiate prin TC, sau modificările persistente, evidenţiate prin IRM, trebuie să fie considerate ca fiind criterii pentru răspunsul tumoral. Explorarea FDG-PET s-a dovedit a fi foarte sensibilă în cazul evaluării precoce a răspunsului tumoral şi poate fi utilă în cazurile incerte.*

*• Monitorizarea nivelului de TSH la pacienţii cu tireidectomie şi tratament de substituţie hormonal*

*• funcţia hepatică (trasaminazele, bilirubina şi fosfataza alcalină) trebuie monitorizată periodic*

*• hemograma completă trebuie efectuată periodic*

***VII. Reluare tratament (condiţii): N/A***

***VIII. Modalităţi de prescriere:***

*• Pentru pacienţii nou diagnosticaţi tratamentul se iniţiază cu oricare dintre medicamentele corespunzătoare DCI Imatinibum care au această indicaţie, medicul prezentând pacientului cea mai bună opţiune atât din punct de vedere medical, cât şi financiar;*

*• În cazul iniţierii tratamentului cu medicamente generice la pacienţii nou diagnosticaţi, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul iniţial;*

***IX. 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.*

***B. PRESCRIEREA ŞI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ÎN PATOLOGIILE HEMATOLOGICE***

***I. Indicaţii:***

*1. Leucemia mieloidă cronică (LGC/LMC) Ph1+*

*2. Leucemia limfoidă acută (LAL) Ph1+*

*3. SMD/SMPC + recombinarea genei factorului de creştere derivate din trombocit (FCDP-R)*

*4. Sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) şi/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) + recombinare FIP1L1-FCDP-Rα*

***II. Criterii de includere:***

***A. La pacienţii adulţi:***

*1. LMC Ph1+ - faza cronică, nou diagnosticată, la care TMO nu este considerat tratament de prima linie sau după eşecul tratamentului cu alfa-interferon*

*2. LMC Ph1+ - faza accelerată, nou diagnosticată, la care TMO nu este considerat tratament de prima linie sau după eşecul tratamentului cu alfa-interferon*

*3. LMC Ph1+ - faza blastică*

*4. LAL Ph1+ recent diagnosticată (asociat cu chimioterapie)*

*5. LAL Ph1+ recidivantă/refractară (monoterapie)*

*6. SMD/SMPC + recombinarea genei factorului de creştere derivate din trombocit (FCDP-R)*

*7. Sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) şi/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) + recombinare FIP1L1-FCDP-Rα*

***B. La pacienţii copii şi adolescenţi:***

*1. LMC Ph1+ - faza cronică, nou diagnosticată, la care TMO nu este considerat tratament de prima linie sau după eşecul tratamentului cu alfa-interferon*

*2. LMC Ph1+ - faza accelerată*

*3. LMC Ph1+ - faza blastică*

*4. LAL Ph1+ recent diagnosticată (asociat cu chimioterapie)*

***III. Modalităţi de prescriere:***

***LGC/LMC***

*- se prescrie* ***medicamentul inovator*** *pentru*

*• pacienţi adulţi* ***diagnosticaţi recent*** *cu leucemie granulocitară (mieloida) cronică (LGC/LMC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (Ph+) la care transplantul de măduvă osoasă nu este considerat un tratament de primă linie sau după eşecul tratamentului cu alfa-interferon*

*- faza cronică (iniţiere şi continuare) sau*

*- faza accelerată (iniţiere şi continuare)*

*- se prescrie* ***medicamentul generic*** *pentru celelalte cazuri, corespunzător indicaţiilor din RCP, în acord cu recomandările anterioare.*

*- În cazul iniţierii tratamentului cu medicamente generice la pacienţii nou diagnosticaţi, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul iniţial;*

*- pentru pacienţii pediatrici la care tratamentul a fost iniţiat cu medicamentul inovator, se realizează switch-ul terapeutic cu medicamentele generice în acord cu recomandările anterioare.*

***LAL***

*- Pentru pacienţii nou diagnosticaţi tratamentul se iniţiază cu oricare dintre medicamentele corespunzătoare DCI Imatinibum care au această indicaţie, medicul prezentând pacientului cea mai bună opţiune atât din punct de vedere medical, cât şi financiar;*

*- În cazul iniţierii tratamentului cu medicamente generice la pacienţii nou diagnosticaţi, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul iniţial;*

***Boli mielodisplazice/mieloproliferative (MDS/MPD) asociate recombinărilor genei receptorului factorului de creştere derivat din trombocit (FCDP-R)***

*- Pentru pacienţii nou diagnosticaţi tratamentul se iniţiază cu oricare dintre medicamentele corespunzătoare DCI Imatinibum care au această indicaţie, medicul prezentând pacientului cea mai bună opţiune atât din punct de vedere medical, cât şi financiar;*

*- În cazul iniţierii tratamentului cu medicamente generice la pacienţii nou diagnosticaţi, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul iniţial;*

***Sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) şi/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) cu recombinare a FIP1L1-FCDP-Ra***

*- Pentru pacienţii nou diagnosticaţi tratamentul se iniţiază cu oricare dintre medicamentele corespunzătoare DCI Imatinibum care au această indicaţie, medicul prezentând pacientului cea mai bună opţiune atât din punct de vedere medical, cât şi financiar;*

*- În cazul iniţierii tratamentului cu medicamente generice la pacienţii nou diagnosticaţi, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul iniţial;*

***IV. Tratament***

***A. Doze:***

***1. pacienţi adulţi:***

*- LMC faza cronică - 400 mg/zi cu posibilitatea creşterii la 600 mg/zi sau 800 mg/zi*

*- LMC faza accelerată şi criza blastică - 600 mg/zi cu posibilitatea creşterii la 800 mg/zi*

*- Leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+) - 600 mg/zi*

*- Boli mielodisplazice/mieloproliferative (SMD/SMPC) - 400 mg/zi*

*- sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) şi/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) cu recombinare a FIP1L1-FCDP-Ra. - 100 mg/zi; o creştere a dozei de la 100 mg la 400 mg poate fi avută în vedere în absenţa reacţiilor adverse dacă evaluările demonstrează un răspuns insuficient la tratament.*

*\* modificarea dozelor rămâne la aprecierea medicului curant*

***2. copii şi adolescent:***

*- LMC faza cronică şi faze avansate - doza zilnică 340 mg/mp şi poate fi crescută până la 570 mg/mp (a nu se depăşi doza totală de 800 mg);*

*- LAL Ph1+ doza zilnică 340 mg/mp (a nu se depăşi doza totală de 600 mg);*

***B. Durata tratamentului:*** *până la progresia bolii sau până când pacientul nu îl mai tolerează*

***C. Ajustări sau modificări ale dozei:***

*-* ***Toxicitate hematologică*** *(mielosupresie):*

*• în cazul apariţiei neutropeniei şi trombocitopeniei severe, se recomandă reducerea dozei sau întreruperea tratamentului, conform recomandărilor RCP-ului produsului.*

*-* ***Toxicitate nehematologică:***

*• reacţie adversă non-hematologică severă - tratamentul trebuie întrerupt până când aceasta dispare; tratamentul poate fi reluat, dacă este cazul, în funcţie de severitatea iniţială a reacţiei adverse.*

*• Toxicitate hepatică:*

*- când concentraţiile plasmatice ale bilirubinei sunt > 3 x limita superioară stabilită a valorilor normale (LSSVN) sau valorile serice ale transaminazelor hepatice sunt > 5 x LSSVN, tratamentul cu Glivec trebuie întrerupt până când concentraţiile plasmatice ale bilirubinei revin la valori < 1,5 x LSSVN şi concentraţiile plasmatice ale transaminazelor revin la valori < 2,5 x LSSVN.*

*- tratamentul poate fi continuat la o doză zilnică redusă*

***Monitorizarea tratamentului:***

*- definirea răspunsului la tratament şi monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).*

*- în cazul pacienţilor cu insuficienţă hepatică (uşoară, moderată sau severă) sau cu insuficienţă renală se administrează doza minimă = 400 mg; doza poate fi redusă în funcţie de toleranţă; monitorizare hepatică şi renală*

*- înaintea începerii tratamentului trebuie efectuată testarea pentru infecţia cu virusul hepatitei B - risc de reactivare a hepatitei; ulterior monitorizarea purtătorilor VHB*

*- monitorizarea atentă a pacienţilor cu afecţiuni cardiace, mai ales în cazul SMD/SMPC + recombinarea genei factorului de creştere derivate din trombocit (FCDP-R) şi al sindromului hipereozinofilic avansat (SHE) şi/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) + recombinare FIP1L1-FCDP-Rα*

***Întreruperea tratamentului:***

*- reacţii adverse inacceptabile*

*- intoleranţa la tratament*

*- eşec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).*

***V. Prescriptori:*** *iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz iar continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz.*

**#M14**

***DCI: BORTEZOMIBUM***

***I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII***

*- Mielomul Multiplu (MM) este o hemopatie malignă, caracterizată prin proliferarea malignă a celulelor plasmatice din măduva osoasă (celule mielomatoase), care produc o dereglare a funcţiei normale a măduvei osoase, distrugerea localizată a osului, secreţia de proteină monoclonală (Proteina M) în sânge şi/sau urină şi afectare imunitară. Apar pseudotumori localizate (plasmocitoame) în măduva osoasă sau în ţesuturile moi (extramedular).*

*- Este a doua hemopatie malignă ca frecvenţă (10%), după limfomul non-Hodgkin's, incidenţa aprox. 21,500 pacienţi/an (5.72 la 100,000 de locuitori) şi prevalenţă aprox. 70,000 pacienţi în UE.*

*- Chimioterapia convenţională nu a îmbunătăţit în mod semnificativ coeficientul de remisie, durata de remisie, sau supravieţuirea globală în ultimii 15 ani.*

***II. STADIALIZAREA AFECŢIUNII***

*- Determinarea stadiului MM este destinată să ofere date referitoare la prognostic şi să pună la dispoziţie un principiu de tratament.*

*-* ***Sistemul Internaţional de Determinare a Stadiului*** *(ISS, International Staging System) împarte pacienţii în* ***trei grupe*** *de prognostic bazate pe nivelele de microglobulină beta2 şi albumină în ser.*

*Stadiu Caracteristici Supravieţuirea medie*

*(luni)*

*1 beta2M < 3.5 mg/L; 62*

*albumină >= 3.5 g/dL*

*2 beta2M < 3.5 mg/L; 44*

*albumină < 3.5 g/dL;*

*sau*

*beta2M 3.5 - 5.5 mg/L*

*3 beta2M >= 5.5 mg/L 29*

***III. CRITERII DE INCLUDERE*** *(vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)*

*- indicat ca* ***monoterapie sau*** *în* ***combinaţii terapeutice****, 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****.*

*- indicat în* ***combinaţie cu melfalan şi prednison*** *sau în alte combinaţii terapeutice conform ghidurilor ESMO şi NCCN la pacienţii* ***adulţi*** *cu* ***mielom multiplu netrataţi anterior****, care* ***nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant*** *de celule stem hematopoietice.*

*- indicat în* ***combinaţii terapeutice conform ghidurilor ESMO şi NCCN*** *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.*

***IV. 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*

***MIELOM MULTIPLU PROGRESIV*** *(pacienţi trataţi cu* ***cel puţin o terapie anterioară****)*

*-* ***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*

*-* ***Bortezomib în combinaţii terapeutice***

*• 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.*

*• Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.*

*• 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****.*

***MIELOM MULTIPLU*** *(****pacienţi netrataţi anterior****)*

*-* ***pacienţi care nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant*** *de celule stem hematopoietice*

*A. Bortezomib în combinaţie cu melfalan şi prednison*

*• 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* ***prednisone*** *(****60 mg/m2*** *suprafaţa 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. bortezomib în alte* ***combinaţii terapeutice***

*• 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.*

*• Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.*

*• 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****.*

*-* ***pacienţi eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant*** *de celule stem hematopoietice (terapie de inducţie)*

*• 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.*

*• Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.*

*• Pot fi administrate* ***până la 4 - 6 cicluri*** *din acest tratament asociat.*

***MONITORIZAREA TRATAMENTULUI*** *(parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)*

*- În 1998, Subcomisia pentru Mielom a EBMT, CLWP, IBMTR şi ABMTR au propus un set mai strict de criterii, acestea au devenit standardul în studiile clinice (****criteriile EBMT****).*

*- Primele studii clinice majore pentru adoptarea acestor noi criterii stricte au fost VELCADE(R) faza II (SUMMIT şi CREST) şi III (APEX).*

*- În 2006, IMWG, a propus* ***dezvoltarea şi rafinarea criteriilor EBMT****.*

*- Parametrii urmăriţi sunt:*

*• nivelul seric al Proteinei M serice şi urinare (electroforeza cu imunofixare),*

*• serum free light chains (FLC) pentru MM non-secretor,*

*• leziunile osoase prin imagistică,*

*• determinări cantitative imuno-globuline serice (IgA, IgG, IgM),*

*• plasmocitoza prin aspirat şi biopsie osteomedulară*

*• cuantificarea plasmocitelor medulare prin imunofenotipare şi/sau imunohistochimie.*

*-*

***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

***| Subcategorie | Criterii de răspuns |***

***| de răspuns | |***

***|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|***

*| CR molecular | CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10-5 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| CR imunofenotipic | CR strict plus |*

*| | Absenţa PC cu aberaţii fenotipice (clonale) la nivelul |*

*| | MO, după analiza unui număr total minim de 1 milion de |*

*| | celule medulare prin citometrie de flux multiparametric |*

*| | (cu > 4 culori) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| CR strict (sCR) | CR conform definiţiei de mai jos plus |*

*| | Raport normal al FLC şi |*

*| | Absenţa PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau |*

*| | citometrie de flux cu 2 - 4 culori |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| CR | Rezultate negative la testul de imunofixare în ser şi |*

*| | urină şi |*

*| | Dispariţia oricăror plasmocitoame de la nivelul |*

*| | ţesuturilor moi şi </= 5% PC în MO |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| VGPR | Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser şi urină, |*

*| | dar nu prin electroforeză sau |*

*| | Reducere de cel puţin 90% a nivelurilor serice de |*

*| | proteină M plus |*

*| | Proteina M urinară < 100 mg/24 ore |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| PR | Reducere >/= a proteinei M serice şi reducerea proteinei |*

*| | M urinare din 24 ore cu >/= 90% sau până la < 200 mg în |*

*| | 24 ore. |*

*| | Dacă proteina M serică şi urinară nu sunt decelabile este|*

*| | necesară o reducere >/= 50% a diferenţei dintre |*

*| | nivelurile FLC implicate şi cele neimplicate, în locul |*

*| | criteriilor care reflectă statusul proteinei M. |*

*| | Dacă proteina M serică şi urinară nu sunt decelabile, iar|*

*| | testul lanţurilor uşoare libere este nedecelabil, o |*

*| | reducere >/= 50% a PC este necesară în locul proteinei M,|*

*| | dacă procentul iniţial al PC din MO a fost >/= 30%. |*

*| | Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o |*

*| | reducere >/= 50% a dimensiunilor plasmocitoamelor de la |*

*| | nivelul ţesuturilor moi, dacă acestea au fost iniţial |*

*| | prezente. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*-*

*- PC = plasmocite; MO = măduva osoasă; CR = răspuns complet; VGPR = răspuns parţial foarte bun; PR = răspuns parţial; ASO-PCR = reacţia în lanţ a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC = lanţuri uşoare libere.*

***CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:***

*Nu este indicat tratamentul cu* ***BORTEZOMIBUM*** *în cazul:*

*-* ***Hipersensibilităţii*** *la bortezomib, boron sau la oricare dintre excipienţi şi*

*- în cazul* ***insuficienţei hepatice severe****.*

***REACŢII ADVERSE***

*-* ***Infecţii şi infestări:***

*• foarte frecvente: herpes zoster,*

*• frecvente: pneumonie, bronşită, sinuzită, nazofaringită, herpes simplex.*

*-* ***Tulburări hematologice şi limfatice:***

*• foarte frecvente: neutropenie, trombocitopenie, anemie,*

*• frecvente: leucopenie, limfopenie.*

*-* ***Tulburări ale sistemului nervos:***

*• foarte frecvente: neuropatie periferică, neuropatie senzorială periferică, parestezii, cefalee,*

*• frecvente: ameţeli (excluzând vertijul), disgeuzie, agravarea neuropatiei periferice, polineuropatie, disestezie, hipoestezie, tremor.*

*-* ***Tulburări gastro-intestinale:***

*• foarte frecvente: vărsături, diaree, greaţă, constipaţie,*

*• frecvente: dureri abdominale, stomatită, dispepsie, scaune moi, dureri la nivelul abdomenului superior, flatulenţă, distensie abdominală, sughiţ, ulceraţii bucale, dureri faringolaringiene, xerostomie.*

*-* ***Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat:***

*• foarte frecvente: erupţii cutanate,*

*• frecvente: edeme periorbitale, urticarie, erupţii cutanate pruriginoase, prurit, eritem, hipersudoraţie, piele uscată, eczemă.*

***CO-MORBIDITĂŢI***

*- Pacienţii cu MM au patologia asociată caracteristica vârstnicului, comorbidităţile fiind date de afectarea cardio-vasculară, cerebro-vasculară, diabet, afectare renală sau hepatică, pulmonară sau gastro-intestinală*

***Tratamentul cu BORTEZOMIBUM trebuie întrerupt*** *la apariţia oricărui* ***efect toxic non-hematologic de Gradul 3*** *sau* ***hematologic de Gradul 4****, excluzând neuropatia. Imediat după remiterea simptomelor de toxicitate, tratamentul cu BORTEZOMIBUM poate fi reiniţiat.*

***V. PRESCRIPTORI:***

*- iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz.*

*- continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz.*

**#M6**

*[****DCI: TRIPTORELINUM****] \*\*\* Abrogat*

**#M14**

***DCI: RITUXIMABUM***

***I. Indicaţii:***

*1. Limfom nonHodgkin difuz cu celula mare B CD 20+*

*2. Limfom folicular CD 20+ stadiul III - IV*

*3. Leucemia limfatică cronică CD 20+*

*4. Alte tipuri de limfoame CD 20+ (limfom de manta, limfom Burkitt etc.)*

***II. Criterii de includere:***

*1. Limfom nonHodgkin difuz cu celula mare B CD 20+, în asociere cu chimioterapia tip CHOP*

*2. Limfom folicular CD 20+ stadiul III - IV:*

*a. netratat anterior, în asociere cu chimioterapie*

*b. chimiorezistent în asociere cu chimioterapie sau în monoterapie*

*c. care a recidivat >/= 2 ori după chimioterapie în asociere cu chimioterapie sau în monoterapie*

*3. Leucemia limfatică cronică CD 20+ netratată anterior sau recăzută, în asociere cu chimioterapie,*

*4. Alte tipuri de limfoame CD 20+ (limfom de manta, limfom Burkitt etc.)*

*5. Terapie de menţinere (administrat la 2 - 3 luni, timp de 2 ani):*

*a. Limfomul folicular CD 20+ netratat anterior care a răspuns la terapia de inducţie*

*b. Limfomul folicular CD 20+ refractar/recidivat care a răspuns la tratamentul de inducţie*

***III. Criterii de excludere:***

*1. Infecţii severe, active*

*2. Hepatita cronică VHB+ activă*

*3. Hipersensibilitate la substanţa activă, la proteinele de şoarece sau la excipienţii din compoziţia produsului.*

*4. Pacienţi sever imunocompromişi.*

***IV. Metode de diagnostic:***

*- hemoleucograma + formula leucocitară*

*- examen medular*

*- imunofenotiparea limfocitelor din sânge sau măduvă prin* ***citometrie în flux***

*- examen histopatologic cu imunohistochimie:* ***biopsia*** *- de cele mai multe ori ganglionară - urmată de* ***examenul histopatologic şi imunohistochimic*** *permite încadrarea limfoproliferării în categoria malignităţilor, stabilirea tipului limfocitelor afectate (limfocite B CD 20 pozitive, limfocite T) şi forma de limfom (agresiv sau indolent). Se poate pune astfel şi diagnosticul diferenţial excluzându-se alte proliferări benigne sau maligne precum şi alte cauze de adenopatii.*

*\* De reţinut, diagnosticul histopatologic şi imunohistochimic sau imunofenotiparea prin citometrie în flux sunt obligatorii.*

*- probe biochimice: fibrinogen, proteina C reactivă, lacticodehidrogenaza serică, funcţia renală, funcţia hepatică;*

*- examenele imagistice (radiografie, ecografie, tomografie) permit completarea diagnosticului şi stadializarea (stabilirea gradului de extensie al bolii la diagnostic).*

*- Testele citogenetice şi de biologie molecular aduc suplimentar elemente de prognostic, dar nu sunt obligatorii pentru stabilirea diagnosticului.*

*- Testarea infecţiei cu virusul hepatitic B trebuie efectuată la toţi pacienţii înaintea începerii tratamentului cu rituximab (cel puţin AgHBs şi anti HBc) deoarece pacienţii cu hepatita activă trebuiesc excluşi din tratament iar cei cu serologie pozitivă trebuie să fie evaluate\*) şi să primească acordul specialistului hepatolog.*

**#CIN**

***\*)*** *Sintagma "cei cu serologie pozitivă trebuie să fie evaluate" nu este corectă din punct de vedere gramatical, însă ea este reprodusă exact în forma în care a fost publicată la pagina 14 din Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 152 bis din 28 februarie 2017.*

**#M14**

***V. Tratament:***

*A. LMNH: asociat cu chimioterapie = (375 mg/m2- ziua 1 a fiecărui ciclu) - 8 cicluri la 14 zile sau 21 zile:*

*B. LMNH: monoterapie - 375 mg/m2/săptămână X 4 săptămâni*

*C. LLC: asociat cu chimioterapie = 6 cicluri la 28 zile (375 mg/m2 ziua 1 în primul ciclu urmat de 500 mg/m2 în ziua 1 a următoarelor 5 cicluri)*

*D. Tratament de menţinere: 375 mg/m2 la 2 luni timp de 2 ani (12 aplicaţii) sau 375 mg/m2 la 3 luni timp de 2 ani (8 aplicaţii)*

***Monitorizarea tratamentului:***

*- Monitorizare hematologică*

*- Pacienţii trebuiesc monitorizaţi la intervale regulate din punct de vedere neurologic (apariţia unor simptome neurologice noi sau agravarea unora preexistente) pentru depistarea timpurie a instalării leucoencefalopatiei multifocale progresive; dacă se depistează astfel de semne sau apar semne ce nu pot fi clar atribuite acestei afecţiuni tratamentul se întrerupe definitiv sau până la clarificarea etiologiei simptomelor.*

*- Monitorizare atentă cardiologică la pacienţii cu istoric de boală cardiacă sau chimioterapie cardiotoxică*

*- Monitorizare hepatică - risc de reactivare a hepatitei VHB+*

***Întreruperea tratamentului:***

*a. progresia bolii sub tratament şi pierderea beneficiului clinic*

*b. toxicitate inacceptabilă*

*c. reactivare hepatita B*

*d. apariţia leucoencefalopatiei multifocale progresive*

*e. infecţii severe, active.*

***VI. Prescriptori:*** *Iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz, iar continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz.*

**#M14**

***DCI: ANAGRELIDUM***

***I. Indicaţia terapeutică:*** *Trombocitemia esenţială*

***II. Criterii de includere în tratament***

*Diagnostic pozitiv de trombocitemie esenţială.*

*Decizie individualizată în funcţie de număr trombocite, vârstă, simptomatologie clinică şi anamneză, viteza de creştere a numărului de trombocite după diagnostic, afecţiuni concomitente şi factori de risc pentru accidente tromboembolice.*

*Criterii de risc pentru tromboză şi embolism:*

*a) Vârsta peste 60 de ani*

*b) Antecedente trombohemoragice*

*c) Numărul plachetelor (peste 1000 X 109/L)*

*d) Factorii adiţionali de risc: trombofilia moştenită (deficienţe de proteine C şi S, mutaţia Leiden a FV, deficienţa antitrombină etc). Nivelurile foarte crescute ale FII şi FVIII, ca şi nivelurile scăzute ale FXII, trebuie luate în considerare (dacă sunt dozate). Alţi factori de risc recunoscuţi includ sindromul antifosfolipidic, formele clinice avansate ale ATS arterelor coronare, cerebrale etc., status hipercoagulabil din timpul sarcinii, infecţii sistemice, afecţiuni maligne adiţionale, intervenţii chirurgicale majore.*

***III. Criterii de excludere***

*- hipersensibilitate la ANG sau la oricare dintre excipienţii medicamentului*

*- insuficienţă hepatică moderată sau severă*

*- insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min).*

*- afecţiuni cardiovasculare de grad 3 cu un raport risc/beneficiu negativ sau de grad 4 (Grupul Oncologic din Sud-Vest)*

*În caz de rezistenţă terapeutică la anagrelide, trebuie avute în vedere alte tipuri de tratament.*

*În timpul tratamentului, numărarea trombocitelor trebuie efectuată regulat.*

***IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)***

*Tratamentul trebuie început cu 0,5 mg/zi timp de o săptămână şi doza trebuie crescută săptămânal cu 0,5 mg/zi până când este atins efectul terapeutic dorit. În mod normal, un răspuns terapeutic este vizibil în 2 săptămâni în cazul administrării de doze cuprinse între 1 până la 3 mg/zi. Doza totală zilnică trebuie împărţită în 2 la fiecare 12 ore sau în 3 la fiecare 8 ore.*

*Doza totală zilnică nu trebuie să depăşească 5 mg.*

*Obiectivul terapeutic al terapiei tromboreductive trebuie să fie normalizarea numărului de plachete (sub 400 x 109/L) la pacienţii cu risc crescut cu indicaţie pentru agenţi tromboreductivi, mai ales la cei cu risc trombofilic adiţional. La pacienţii cu risc scăzut fără factori adiţionali trombofilici (indicaţia pentru terapia citoreductivă s-a bazat exclusiv pe numărul crescut de plachete) obiectivul de a reduce numărul de plachete sub 600 x 109/L pare satisfăcător.*

*Tratamentul de menţinere este întotdeauna necesar. Tratamentul se menţine toată viaţa.*

***V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)***

*Răspunsul terapeutic trebuie controlat periodic.*

*Numărarea trombocitelor trebuie făcută săptămânal până la atingerea răspunsului optim (normalizarea numărului de trombocite sau reducere sub 600.000/mmc sau scădere de 50%).*

*După aceea controlul numărului de trombocite se va face la intervale regulate la aprecierea medicului.*

*Precauţie la pacienţii cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidenţierea unui efect asupra intervalului QT.*

*Monitorizare hepato-renală.*

*Se recomandă precauţie în utilizarea la copii şi adolescenţi.*

***VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Anagrelide***

*- Intoleranţă/hipersensibilitate la administrarea ANG*

*- Reacţii adverse*

*- Eşec terapeutic*

*VIII.* ***Prescriptori*** *- medici hematologi şi oncologi după caz*

**#M14**

***DCI: INTERFERON ALFA 2B***

***A. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:***

*- Leucemie cu celule păroase*

***I. CRITERII DE INCLUDERE:***

*- Tratamentul pacienţilor cu leucemie cu celule păroase.*

***II. TRATAMENT*** *(doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):*

*- Doza recomandată este de 2 milioane UI/m2, administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), atât pentru pacienţii care au fost, cât şi pentru cei care nu au fost supuşi splenectomiei.*

*- La majoritatea pacienţilor cu leucemie cu celule păroase, normalizarea uneia sau mai multor variabile hematologice apare într-o perioadă de una până la două luni de tratament cu IntronA.*

*- Ameliorarea celor trei variabile hematologice (numărul de granulocite, numărul de trombocite şi nivelul de hemoglobină) pot necesita şase luni sau mai mult.*

*- Dacă boala nu prezintă o evoluţie rapidă sau dacă nu se manifestă o intoleranţă severă, trebuie menţinută această schemă de tratament.*

*MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate):*

*- Funcţia hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.*

*- Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.*

*- La pacienţii care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare.*

*- Pacienţii cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriţi cu atenţie.*

***III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:***

*- Reacţii adverse:*

*• Întrerupere tratament în caz de:*

*- afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid;*

*- reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricţie bronşică, anafilaxie);*

*- evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita şi pneumonia), se întrerupe dacă este cazul;*

*- dacă apar afecţiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului*

*- Co-morbidităţi:*

*- Afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii şi adolescenţi cu afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.*

*- Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.*

*- Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienţii cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.*

***IV. PRESCRIPTORI:***

*Medicii Hematologi, Oncologi. Continuarea tratamentului se face de către medicii oncologi, hematologi sau în baza scrisorii medicale de către medicii desemnaţi.*

***B. DEFINIŢIA AFECŢIUNII***

*-* ***Leucemie mieloidă cronică***

***I. CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):***

*- Leucemie mieloidă cronică: monoterapie: tratamentul pacienţilor adulţi cu cromozom Philadelphia prezent sau leucemie mieloidă cronică cu translocaţie bcr/abl pozitivă.*

***II. TRATAMENT (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):***

*- Doza recomandată de IntronA este de 4 până la 5 milioane UI/m2, administrate zilnic, subcutanat.*

*- S-a demonstrat că unii pacienţi obţin un beneficiu în urma tratamentului cu IntronA, 5 milioane UI/m2, administrat zilnic, subcutanat, în asociere cu citarabina (Ara-C), 20 mg/m2, administrată zilnic, subcutanat, timp de 10 zile pe lună (până la o doză maximă zilnică de 40 mg).*

*- Când numărul de celule sanguine albe este sub control, pentru a menţine remisia hematologică trebuie să se administreze doza maximă tolerată de IntronA (4 - 5 milioane UI/m2 şi zi).*

***MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate):***

*- Funcţia hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.*

*- Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.*

*- La pacienţii care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare.*

*- Pacienţii cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriţi cu atenţie.*

***III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:***

*- Reacţii adverse:*

*• Întrerupere tratament în caz de:*

*- afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid;*

*- reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricţie bronşică, anafilaxie);*

*- evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita şi pneumonia), se întrerupe dacă este cazul;*

*- dacă apar afecţiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului*

*- Co-morbidităţi:*

*- Afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii şi adolescenţi cu afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.*

*- Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.*

*- Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienţii cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.*

*Non-responder:*

*- Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt după 8 - 12 săptămâni, dacă nu se realizează cel puţin o remisie hematologică parţială sau o citoreducţie relevantă din punct de vedere clinic.*

***IV. PRESCRIPTORI:***

*Medicii Hematologi, Oncologi. Continuarea tratamentului se face de către medicii oncologi, hematologi sau în baza scrisorii medicale de către medicii desemnaţi.*

***C. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:***

***- Limfom folicular***

***I. CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):***

*- Tratamentul limfomului folicular cu o încărcătură tumorală mare, ca terapie adjuvantă la chimioterapia asociată de inducţie, cum ar fi o schemă asemănătoare schemei CHOP.*

*- Încărcătura tumorală mare este definită ca având cel puţin una dintre următoarele caracteristici:*

*• masă tumorală mare (> 7 cm),*

*• apariţia unui număr de 3 sau mai multe determinări ganglionare (fiecare > 3 cm),*

*• simptome sistemice (pierdere în greutate > 10%, febră > 38°C, timp de peste opt zile sau transpiraţii nocturne),*

*• splenomegalie depăşind zona ombilicului,*

*• obstrucţie majoră a organelor sau sindrom de compresie,*

*• afectare orbitală sau epidurală,*

*• efuziune seroasă sau leucemie.*

***II. TRATAMENT (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):***

*- Interferon alfa-2b poate fi administrat subcutanat, ca adjuvant la chimioterapie, în doză de 5 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 18 luni.*

*- Sunt recomandate schemele de tratament de tip CHOP, dar dispunem de experienţă clinică numai pentru schemele de tratament CHVP (asocierea de ciclofosfamidă, doxorubicină, tenipozidă şi prednisolonă).*

*MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate):*

*- Funcţia hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.*

*- Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.*

*- La pacienţii care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare.*

*- Pacienţii cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriţi cu atenţie.*

***III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:***

*- Reacţii adverse:*

*• Întrerupere tratament în caz de:*

*- afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid;*

*- reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricţie bronşică, anafilaxie);*

*- evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita şi pneumonia), se întrerupe dacă este cazul;*

*- dacă apar afecţiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului*

*- Co-morbidităţi:*

*- Afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii şi adolescenţi cu afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.*

*- Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.*

*- Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienţii cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.*

***IV. PRESCRIPTORI:***

*- Medicii Hematologi, Oncologi. Continuarea tratamentului se face de către medicii oncologi, hematologi sau în baza scrisorii medicale de către medicii desemnaţi.*

***D. DEFINIŢIA AFECŢIUNII***

***- Mielom multiplu***

***I. CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):***

***- Ca terapie de întreţinere, la pacienţii la care s-a obţinut o remisiune obiectivă (o scădere cu peste 50% a proteinelor mielomatoase), ca urmare a chimioterapiei iniţiale de inducţie.***

***II. TRATAMENT (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):***

***- Mielom multiplu: Terapie de întreţinere: La pacienţii care se află în faza de platou (o reducere de peste 50% a proteinei mielomatoase) după chimioterapia iniţială de inducţie, interferon alfa-2b poate fi administrat în monoterapie, subcutanat, în doză de 3 milioane UI/m2, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile).***

***MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate):***

***- Funcţia hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.***

***- Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.***

***- La pacienţii care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare.***

***- Pacienţii cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriţi cu atenţie.***

***III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:***

***- Reacţii adverse:***

***• Întrerupere tratament în caz de:***

***- afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid;***

***- reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricţie bronşică, anafilaxie);***

***- evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita şi pneumonia), se întrerupe dacă este cazul;***

***- dacă apar afecţiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului***

***- Co-morbidităţi:***

***- Afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii şi adolescenţi cu afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.***

***- Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.***

***- Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienţii cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.***

***IV. PRESCRIPTORI:***

***- Medicii Hematologi, Oncologi. Continuarea tratamentului se face de către medicii oncologi, hematologi sau în baza scrisorii medicale de către medicii desemnaţi.***

**#M14**

***DCI: EPOETINUM ÎN ANEMIA ONCOLOGICĂ***

***I. Indicaţia terapeutică***

*1. Tratamentul anemiei şi simptomelor asociate la pacienţii adulţi cu cancer (tumori solide, limfoame maligne, mielom multiplu), la care se administrează chimioterapie.*

*2. Tratamentul anemiei şi simptomelor asociate la pacienţii cu sindroame mielodisplazice*

***II. Criterii de includere în tratament***

*- Tratamentul trebuie iniţiat numai la pacienţii adulţi cu cancer la care se administrează chimioterapie ce prezintă anemie medie (limitele hemoglobinei de 8 până la 10 g/dl), fără deficit de fier. Simptomele şi urmările anemiei pot varia în funcţie de vârstă, sex şi contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluţiei clinice şi a stării fiecărui pacient.*

***III. Criterii de excludere***

*- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*- valori ale Hg < 8 g/dL în momentul iniţierii tratamentului cu epoetine*

*- anemie de altă cauză (deficite de fier, folaţi, vitamina B12)*

*- pacienţi cu aplazie eritroidă pură*

*- hipertensiune arterială grad înalt inadecvat controlată prin medicaţie antihipertensivă*

*- pacienţi cu risc de a dezvolta tromboza venoasă profundă*

*- pacienţi cu angina pectorală instabilă*

***IV. Tratament***

*Eritropoietinele trebuie administrate subcutanat la pacienţii cu anemie medie (concentraţia hemoglobinei < 10 g/dl [6,2 mmol/l] pentru a creşte hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl [7,5 mmol/l]).*

*Odată ce obiectivul terapeutic pentru un anumit pacient a fost atins, doza trebuie redusă cu 25 - 50% pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză pentru a menţine hemoglobina la un nivel care controlează simptomele anemiei.*

*Pacienţii trebuie atent monitorizaţi, dacă hemoglobina depăşeşte 12 g/dl (7,5 mmol/l), doza trebuie redusă cu aproximativ 25 - 50%. Tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depăşesc 13 g/dl (8,1 mmol/l). Tratamentul trebuie reluat cu doze cu aproximativ 25% mai mici decât doza anterioară după ce nivelurile hemoglobinei scad la 12 g/dl (7,5 mmol/l) sau mai jos.*

*Dacă hemoglobina creşte cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, doza trebuie scăzută cu 25 - 50%.*

*Terapia cu Epoetine poate fi continuată timp de 4 săptămâni după terminarea chimioterapiei.*

***Doze***

***1. Epoetina alpha***

*Doza iniţială este de 150 UI/kg administrată subcutanat, de 3 ori pe săptămână sau 450 UI/kg subcutanat, o dată pe săptămână.*

*Trebuie ajustată doza în mod corespunzător pentru menţinerea valorilor hemoglobinei în intervalul de concentraţii dorite, între 10 şi 12 g/dl (6,2 şi 7,5 mmol/l).*

*Datorită variabilităţii intra-individuale, se pot observa ocazional concentraţii individuale ale hemoglobinei care depăşesc sau sunt inferioare intervalului de concentraţii dorite ale hemoglobinei pentru un anumit pacient. Variabilitatea valorilor hemoglobinei trebuie controlată prin ajustarea dozei, luând în considerare un interval de concentraţii dorite ale hemoglobinei cuprins între 10 g/dl (6,2 mmol/l) şi 12 g/dl (7,5 mmol/l). Trebuie evitate concentraţiile hemoglobinei care depăşesc constant 12 g/dl (7,5 mmol/l).*

*În cazul în care concentraţia hemoglobinei a crescut cu cel puţin 1 g/dl (0,62 mmol/l) sau numărul reticulocitelor a crescut >/= 40000 celule/µl faţă de valorile iniţiale după 4 săptămâni de tratament, doza trebuie să rămână la 150 UI/kg de 3 ori pe săptămână sau 450 UI/kg o dată pe săptămână.*

*În cazul în care concentraţia hemoglobinei creşte cu mai puţin de 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) şi numărul reticulocitelor a crescut cu < 40000 celule/l faţă de valorile iniţiale la un interval de 8 - 9 săptămâni de la iniţiere se poate creşte doza la 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână. Dacă după încă 4 săptămâni de tratament cu 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână, hemoglobina a crescut >/= 1 g/dl (>/= 0,62 mmol/l) sau numărul reticulocitelor a crescut >/= 40000 celule/µl, doza trebuie să rămână 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână.*

*Se ajustează doza pentru menţinerea concentraţiilor de hemoglobină între 10 g/dl - 12 g/dl (6,2 şi 7,5 mmol/l).*

*Dacă concentraţia hemoglobinei creşte cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) pe lună, sau dacă concentraţia hemoglobinei depăşeşte 12 g/dl (7,5 mmol/l), se reduce doza de epoetina alpha cu aproximativ 25 până la 50%.*

*Tratamentul poate fi continuat până la 4 săptămâni după terminarea chimioterapiei.*

***2. Epoetina beta***

*Doza săptămânală iniţială este de 30000 UI. Aceasta poate fi administrată sub forma unei singure injecţii pe săptămână sau în doze divizate de 3 până la 7 ori pe săptămână. Doza poate fi ajustată în funcţie de valoarea hemoglobinei în dinamică.*

*Valoarea hemoglobinei nu trebuie să depăşească 12 g/dL pe perioada tratamentului.*

*Tratamentul poate fi continuat până la 4 săptămâni după terminarea chimioterapiei.*

*Doza maximă nu trebuie să depăşească 60000 UI pe săptămână.*

***3. Epoetina zeta***

*Doza iniţială recomandată este de 150 UI/kg. Aceasta este administrată de 3 ori pe săptămână, prin injectare subcutanată. Alternativ, se poate administra o singură doză iniţială de 450 UI/kg o dată pe săptămână. În funcţie de modul în care anemia răspunde la tratament, doza iniţială poate fi ajustată de către medicul curant.*

*Valoarea hemoglobinei nu trebuie să depăşească 12 g/dL pe perioada tratamentului.*

*Tratamentul poate fi continuat până la 4 săptămâni după terminarea chimioterapiei.*

***4. Darbepoietina***

*Doza iniţială recomandată este de 500 µg (6,75 µg/kg), administrată o dată la 3 săptămâni. Săptămânal se poate administra doza care corespunde la 2,25 µg/kgc. Dacă răspunsul clinic al pacientului este inadecvat după 9 săptămâni, atunci terapia ulterioară poate fi ineficace. Tratamentul cu darbepoietina alfa trebui întrerupt după aproximativ 4 săptămâni după terminarea chimioterapiei.*

***V. Monitorizarea tratamentului:***

*Înainte de iniţierea tratamentului:*

*- hemoleucograma completă cu frotiu de sânge periferic şi reticulocite*

*- Sideremie, feritina serică/CTLF*

*- Vitamina B12, folaţi*

*- uree, creatinina*

*- medulograma (cazuri selecţionate)*

*- Test Coombs*

*- Dozare eritropoetina serică (cazuri selecţionate)*

*Toate cauzele anemiei trebuie luate în considerare şi corectate anterior iniţierii terapiei cu Epoetine.*

*Periodic:*

*- hemoleucograma completă*

*Utilizare cu prudenţă:*

*- pacienţii cu afecţiuni hepatice*

*- pacienţii cu siclemie*

*- pacienţii cu epilepsie*

***VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Epoetine***

*1. În cazul în care concentraţia hemoglobinei creşte cu mai puţin de 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) în 8 - 9 săptămâni de la iniţiere faţă de valorile iniţiale, răspunsul la tratament este puţin probabil şi tratamentul trebuie întrerupt.*

*2. Tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depăşesc 12 g/dl.*

***VII. Prescriptori:***

*Tratamentul cu epoetine în această indicaţie poate fi prescris de către medicii din specialităţile hematologie şi oncologie medicală.*

**#M11**

*[****DCI: ALEMTUZUMABUM****] \*\*\* Abrogat*

**#B**

**DCI: CYPROTERONUM**

**I. Definiţia afecţiunii**

- cancerul de prostată

**II. Stadializarea afecţiunii**

a. Cancer prostatic localizat

b. Cancer prostatic local avansat

c. Cancer prostatic metastazat

**III. Criterii de includere**

**a. Cancer prostatic localizat**

Terapia hormonală se recomanda acestor pacienţi dacă prezintă o recădere biochimică şi prezintă:

- simptomatologie de progresie locală a bolii

- metastaze confirmate

- timp de dublare a PSA < 3 luni

**b. Cancer prostatic local avansat**

Terapie antiandrogenică adjuvantă pentru minim 2 ani pacienţilor supuşi radioterapiei care au un scor Gleason >/= 8.

**c. Cancer prostatic metastazat hormonodependent**

**IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

Doza uzuală recomandată este de 100 mg acetat de ciproteron (2 comprimate) de două ori pe zi. Pentru diminuarea creşterii iniţiale a hormonilor sexuali masculini în timpul tratamentului cu agonişti ai gonadotrofinei (LH-RH) doza iniţială recomandată este de 100 mg acetat de ciproteron (2 comprimate) de două ori pe zi, timp de 5 - 7 zile, apoi 100 mg acetat de ciproteron (2 comprimate) de 2 ori pe zi timp de 3 - 4 săptămâni în asociere cu un analog agonist al gonadotrofinei (LH-RH) în doza uzuală recomandată.

**V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici)**

- teste pentru funcţiile hepatică şi adrenocorticală, precum şi determinarea numărului hematiilor din sânge.

- teste ale funcţiei hepatice înaintea începerii tratamentului şi atunci când apar simptome sau semne care sugerează hepatotoxicitate.

**VI. Criterii de excludere din tratament:**

**- Contraindicaţii**

Sindrom Dubin-Johnson, sindrom Rotor, tumori hepatice în antecedente sau prezente (în carcinomul de prostată numai dacă acestea nu se datorează metastazelor), boli caşectizante (cu excepţia carcinomului de prostată inoperabil), depresii cronice severe, manifestări tromboembolice în antecedente sau prezente, diabet sever cu modificări vasculare, anemie falcipară, hipersensibilitate la oricare dintre excipienţii medicamentului.

**- Non-responder**

Cancer prostatic hormonorezistent

**- Non-compliant**

**VII. Prescriptori**

**Medici specialişti oncologie medicală**

**#M14**

***DCI: TRASTUZUMABUM***

***Tratamentul cancerului mamar incipient***

***I. Indicaţii:***

*a) după intervenţie chirurgicală, chimioterapie (neoadjuvantă sau adjuvantă) şi radioterapie (dacă este cazul);*

*b) după chimioterapia adjuvantă cu doxorubicină şi ciclofosfamidă, în asociere cu paclitaxel sau docetaxel;*

*c) în asociere cu chimioterapia adjuvantă constând în docetaxel şi carboplatină;*

*d) în asociere cu chimioterapia neoadjuvantă, urmată de terapia adjuvantă cu trastuzumab pentru boala avansată local (inclusiv inflamatorie) sau tumori cu diametrul > 2 cm.*

***II. Criterii de includere:***

*a) vârstă peste 18 ani;*

*b) ECOG 0 - 2;*

*c) test FISH/CISH/SISH pozitiv pentru Her-2, sau IHC 3+, determinat în laboratoarele acreditate;*

*d) Stadiile 1, 2, 3; ganglioni limfatici negativi şi tumoră > 2 cm SAU ganglioni limfatici negativi, orice dimensiune a tumorii şi grade de diferenţiere 2 - 3 sau ganglioni limfatici pozitivi (tratament neo-adjuvant/adjuvant);*

*e) FEVS > 50%.*

***III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):***

*a) FEVS < 50% sau scăderea cu 15% faţă de valoarea iniţială, fără normalizare în 4 săptămâni;*

*b) afecţiuni cardiace importante (pacienţii cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care a necesitat tratament medical, cei care au avut sau au ICC (clasa II - IV NYHA), alte cardiomiopatii, aritmie cardiacă care necesită tratament medical, boală valvulară cardiacă semnificativă clinic, hipertensiune arterială slab controlată şi exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic)*

*c) pacienţii care prezintă dispnee de repaus determinată de comorbidităţi*

*d) sarcină/alăptare;*

*e) Hipersensibilitate la trastuzumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienţi.*

***IV. Durata tratamentului:*** *52 de săptămâni sau până la recurenţa bolii, oricare apare prima; nu se recomandă prelungirea perioadei de tratament după un an.*

***V. Schema terapeutică săptămânală şi la trei săptămâni - conform RCP***

***VI. Monitorizare:***

*• Funcţia cardiacă trebuie evaluată la iniţierea tratamentului şi monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.*

*• La pacienţii la care se administrează chimioterapie conţinând antracicline este recomandată monitorizarea ulterioară anuală o perioadă de până la 5 ani de la ultima administrare, sau mai mult dacă este observată o scădere continuă a FEVS.*

*• Evaluare imagistică periodică.*

***VII. Întreruperea tratamentului***

*• Dacă procentul FEVS scade cu >/= 10 puncte sub valoarea iniţială şi sub 50%, tratamentul trebuie întrerupt temporar şi se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni; Dacă FEVS nu s-a îmbunătăţit, sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată ICC simptomatică, trebuie avută serios în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, cu excepţia cazurilor în care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depăşesc riscurile.*

*• în cazul recidivei bolii;*

*• sarcină/alăptare;*

*• pacienţii care prezintă dispnee de repaus determinată de complicaţiile malignităţii avansate sau a comorbidităţilor;*

*• decizia medicului oncolog curant;*

*• decesul pacientului.*

***VIII. Prescriptori:*** *medici specialişti Oncologie medicală.*

**#M13**

*[****DCI: CYCLOPHOSPHAMIDUM****] \*\*\* Abrogat*

**#M13**

*[****DCI: CICLOSPORINUM****] \*\*\* Abrogat*

**#M13**

*[****DCI: AZATHIOPRINUM****] \*\*\* Abrogat*

**#M14**

***DCI: ERLOTINIBUM***

***A. Definiţia afecţiunii - Tratamentul cancerului pulmonar non-microcelular***

***I. Indicaţii:***

*a) tratament de primă linie la pacienţii cu cancer bronho-pulmonar non-microcelular (NSCLC), local avansat sau metastazat, cu mutaţii activatoare EGFR*

*b) tratament de menţinere la pacienţii cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutaţii activatoare ale EGFR şi cu boală stabilă (cel puţin) după tratamentul chimioterapic de primă linie*

*c) tratamentul pacienţilor cu NSCLC local avansat sau metastazat, indiferent de statusul mutaţional EGFR după eşecul terapeutic al cel puţin unui regim de chimioterapie anterior*

***II. Criterii de includere:***

*a) vârstă peste 18 ani;*

*b) ECOG 0 - 3;*

*c) NSCLC local avansat/metastazat;*

*d) prezenţa mutaţiilor activatoare ale EGFR (deleţie la nivelul exonului 19 sau mutaţia exonului 21 L858R), cu excepţia pacienţilor cu NSCLC local avansat sau metastatic, trataţi anterior cu cel puţin un regim de chimioterapie (pentru care nu este obligatorie prezenţa unei mutaţii EGFR)*

***III. Criterii de excludere/întrerupere:***

*a) insuficienţă hepatică sau renală severă;*

*b) co-morbidităţi importante, care în opinia medicului curant, nu permit administrarea tratamentului:*

*• diaree severă şi persistentă, greaţă, anorexie sau vărsături asociate cu deshidratare, cazuri care duc la deshidratare apărute în special la pacienţi cu factori de risc agravanţi precum simptome sau boli sau alte condiţii predispozante inclusiv vârstă înaintată sau administrarea concomitentă a unor medicaţii;*

*• perforaţie gastro-intestinală*

*• manifestări cutanate exfoliative, buloase şi pustuloase severe*

*• keratită ulcerativă*

*• afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau malabsorbţie la glucoză-galactoză*

*• simptome acute pulmonare noi inexplicabile şi/sau progresive cum sunt dispneea, tusea şi febra*

*c) sarcina/alăptarea;*

*d) hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi;*

*e) prezenţa/apariţia mutaţiei punctiforme T790M a EGFR;*

*f) apariţia bolii pulmonare interstiţiale acute*

*g) dorinţa pacientului de a întrerupe tratamentul*

***IV. Durata tratamentului:*** *până la progresia bolii sau apariţia unor toxicităţi inacceptabile;*

***V. Forma de administrare:*** *comprimate filmate*

*Doza recomandată este: 150 mg/zi p.o. La nevoie, doza poate fi scăzută cu câte 50 mg. Doza zilnică de erlotinib trebuie administrată cu cel puţin o oră înainte sau două ore după ingestia de alimente.*

***VI. Monitorizare:***

*• imagistic (ex CT, +/- PET-CT);*

*• funcţia renală şi electroliţii plasmatici inclusiv potasiu, trebuie monitorizaţi la pacienţii cu risc de deshidratare.*

*• este necesară evaluarea periodică a funcţiei hepatice la pacienţii cu boală hepatică pre-existentă sau administrare concomitentă de medicamente hepatotoxice*

*• este necesară monitorizarea periodică a timpului de protrombină sau ale INR-ului la pacienţii trataţi cu anticoagulante de tip derivaţi de cumarină*

***Prescriptori:*** *medici specialişti Oncologie medicală*

*Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.*

***B. Definiţia afecţiunii - Cancer de pancreas confirmat histo-patologic sau citologic***

***I. Stadializarea afecţiunii***

*- stadiul local avansat sau metastatic*

***II. Criterii de includere***

*- pacienţi netrataţi anterior pentru stadiul metastatic sau boala local avansată;*

*- ECOG: 0 - 2;*

*- vârsta > 18 ani*

*- funcţie hepatică şi hematologică în limite normale*

***III. Tratament***

*- 100 mg/zi (un comprimat filmat), în combinaţie cu gemcitabina;*

*- doza de erlotinib se poate reduce în caz de reacţii adverse, la 50 mg/zi;*

*- până la progresia bolii sau apariţia unor toxicităţi inacceptabile;*

*- doza zilnică de erlotinib trebuie administrată cu cel puţin o oră înainte sau două ore după ingestia de alimente.*

***IV. Monitorizarea tratamentului***

*• funcţia hepatică şi hematologică (lunar);*

*• investigaţii imagistice: ecografie abdominală, CT;*

*• este necesară monitorizarea periodică a timpului de protrombină sau ale INR-ului la pacienţii trataţi cu anticoagulante de tip derivaţi de cumarină;*

*• funcţia renală şi electroliţii plasmatici inclusiv potasiu, trebuie monitorizaţi la pacienţii cu risc de deshidratare;*

*• trebuie reevaluată continuarea tratamentului cu erlotinib, la pacienţii care nu prezintă erupţii cutanate tranzitorii în primele 4 - 8 săptămâni de tratament.*

***V. Criterii de excludere/întrerupere a tratamentului (la latitudinea medicului curant):***

*• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi;*

*• Non-compliant: pacientul nu ia comprimatul zilnic sau refuză deliberat continuarea tratamentului;*

*• diaree severă şi persistentă, greaţă, anorexie sau vărsături asociate cu deshidratare, cazuri care duc la deshidratare apărute în special la pacienţi cu factori de risc agravanţi precum administrarea concomitentă a chimioterapiei şi a altor medicaţii, simptome sau boli sau alte condiţii predispozante inclusiv vârstă înaintată;*

*• perforaţie gastro-intestinală;*

*• manifestări cutanate exfoliative, buloase şi pustuloase severe;*

*• keratită ulcerativă;*

*• afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau malabsorbţie la glucoză-galactoză;*

*• simptome acute pulmonare noi inexplicabile şi/sau progresive cum sunt dispneea, tusea şi febra;*

*• insuficienţă hepatică sau renală severă;*

*• sarcina/alăptarea;*

*• apariţia bolii pulmonare interstiţiale acute.*

***VI. 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.*

**#M14**

***DCI: FILGRASTIMUM/PEGFILGRASTIMUM***

***I. Indicaţii:***

*- reducerea duratei neutropeniei şi incidenţei neutropeniei febrile la pacienţii adulţi trataţi cu chimioterapie citotoxică în boli maligne cu excepţia leucemiei mieloide cronice şi a sindroamelor mielodisplazice.*

***II. Criterii de includere:***

*1. Profilaxia primară a neutropeniei febrile:*

*- Regimuri de chimioterapie cu risc cunoscut de apariţie a neutropeniei febrile >/= 20%*

*- În cazurile în care reducerea dozei citostaticelor ar influenţa negativ evoluţia pacientului (OS; DFS)*

*2. Profilaxie secundară a neutropeniei febrile:*

*- infecţii documentate în cursul ciclului precedent cu risc letal, asociate cu neutropenie febrilă;*

*- toleranţa dificilă la tratament adjuvant, care compromite intenţia curativă, supravieţuirea şi supravieţuirea fără boală (OS; DFS)*

***III. Criterii de excludere de la tratament:***

*1. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

*2. leucemie mieloidă cronică*

*3. leucemie mieloidă acută (LMA) secundară*

*4. sindroame mielodisplazice*

***IV. Tratament:***

*- Filgrastimum se administrează subcutanat în doza de 0,5 MU (5 micrograme)/Kg/zi. Prima doză trebuie administrată la cel puţin 24 ore după chimioterapia citostatică. Administrarea zilnică trebuie să continue până când numărul neutrofilelor a revenit la valorile normale.*

*- Pegfilgrastimum se administrează subcutanat în doza totală de 6 mg pentru fiecare ciclu de chimioterapie, la cel puţin 24 ore după terapia citostatică.*

***Monitorizarea tratamentului:***

*- ex clinic:*

*• semne vitale: temperatură, puls, tensiune arterială*

*• apariţia edemelor*

*• dimensiunile splinei*

*- hemoleucograma*

*- probe hepatice şi renale*

*- albumina serică*

*- probe bacteriologice*

*- ex sumar de urină - identificarea semnelor de glomerulonefrită acută*

*- radiografie toracică; ecografie abdominală sau investigaţii imagistice specifice ori de câte ori este considerat clinic necesar*

***Criterii de întrerupere a tratamentului:***

*- Sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA) - indicat de apariţia unor semne respiratorii (tuse, febră şi dispnee) în asociere cu imagini radiologice de infiltrate pulmonare şi deteriorarea funcţiei respiratorii, împreună cu un număr crescut de neutrofile*

*- Reacţii de hipersensibilitate*

***IV. Prescriptori:***

*- iniţierea se face de către medicii din specialităţile oncologie medicală sau hematologie, după caz.*

*- continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau hematolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.*

**#M14**

***DCI: TRASTUZUMABUM***

***Tratamentul cancerului mamar în stadiu metastatic***

***I. Indicaţii:***

*Herceptin este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu cancer mamar metastazat (CMM), HER2 pozitiv:*

*a. în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul pacienţilor care nu au urmat tratament chimioterapic pentru boala lor metastatică;*

*b. ca monoterapie în cazul pacienţilor trataţi anterior cu cel puţin două scheme chimioterapice pentru boala lor metastatică; chimioterapia anterioară trebuie să fi inclus cel puţin o antraciclină şi un taxan, cu excepţia cazurilor în care aceste chimioterapice nu erau indicate; pacienţii cu receptori hormonali prezenţi trebuie de asemenea să fi prezentat un eşec la tratamentul hormonal, cu excepţia cazurilor în care acest tip de tratament nu a fost indicat;*

*c. în asociere cu un tratament hormonal pentru tratamentul pacientelor în perioada postmenopauză, cu cu receptori hormonali prezenţi.*

***II. Criterii de includere:***

*a) vârstă peste 18 ani;*

*b) ECOG 0 - 2;*

*c) test FISH/CISH/SISH + pentru Her-2, sau IHC 3+, determinat în laboratoarele acreditate;*

*d) stadiu metastatic;*

*e) FEVS > 50%.*

***III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):***

*a) FEVS < 50% sau scăderea cu 15% faţă de valoarea iniţială, fără normalizare în 4 săptămâni;*

*b) afecţiuni cardiace importante (pacienţii cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care a necesitat tratament medical, cei care au avut sau au ICC (clasa II - IV NYHA), alte cardiomiopatii, aritmie cardiacă care necesită tratament medical, boală valvulară cardiacă semnificativă clinic, hipertensiune arterială slab controlată şi exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic);*

*c) pacienţii care prezintă dispnee de repaus determinată de comorbidităţi;*

*d) sarcină/alăptare;*

*e) Hipersensibilitate la trastuzumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienţi.*

*IV.* ***Durata tratamentului:*** *până la progresie sau apariţia unor efecte secundare care depăşesc beneficiul terapeutic.*

***V. Schema terapeutică săptămânală şi la trei săptămâni - conform RCP***

***VI. Întreruperea tratamentului***

*• dacă procentul FEVS scade cu >/= 10 puncte sub valoarea iniţială şi sub 50%, tratamentul trebuie întrerupt temporar şi se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni; Dacă FEVS nu s-a îmbunătăţit, sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată ICC simptomatică, trebuie avută serios în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, cu excepţia cazurilor în care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depăşesc riscurile;*

*• în cazul progresiei bolii (răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice periodic);*

*• sarcină/alăptare;*

*• pacienţii care prezintă dispnee de repaus determinată de complicaţiile malignităţii avansate sau a comorbidităţilor;*

*• decizia medicului oncolog curant;*

*• decesul pacientului.*

***VII. Monitorizare:***

*• Funcţia cardiacă trebuie evaluată la iniţierea tratamentului şi monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.*

*• La pacienţii la care se administrează chimioterapie conţinând antracicline este recomandată monitorizarea ulterioară anuală o perioadă de până la 5 ani de la ultima administrare, sau mai mult dacă este observată o scădere continuă a FEVS.*

*• Evaluare imagistică periodică.*

*VIII.* ***Prescriptori:*** *medici specialişti Oncologie medicală*

**#M5**

***BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ***

***I. Indicaţiile tratamentului biologic***

*Boala Crohn:*

*- Pacienţii adulţi cu boala moderat severă care nu au răspuns tratamentului maximal standard (vezi anexa 1), la cei cu intoleranţă sau contraindicaţii la medicaţia standard sau cei cu dependenţă la corticosteroizi.*

*- Boala Crohn fistulizantă care n-a răspuns la tratamentul convenţional complet şi corect şi în lipsa abceselor*

*- copii (de la 6 la 17 ani) cu boala moderat severă sau severă atunci când nu au răspuns la tratamentul convenţional, inclusiv la tratamentul nutriţional iniţial, la medicamente corticosteroidiene şi imunosupresoare, sau la pacienţii care au intoleranţă la aceste tratamente sau cărora le sunt contraindicate*

*- Pacienţii adulţi cu boală Crohn severă cu debut mai devreme de 40 de ani, cu existenţa unei încărcături inflamatorii mari, cei care au de la debut afectare perianală, care au suferit deja o intervenţie chirurgicală pentru o complicaţie a bolii intestinale sau a căror boală Crohn are un fenotip stenozant. În aceste cazuri terapia biologică singură sau în asociere cu un imunodepresant poate constitui prima linie de intervenţie.*

***Colita ulcerativă:***

*- colita ulcerativă activă moderată până la severă la pacienţi adulţi care nu au prezentat răspuns terapeutic la terapia convenţională care include corticosteroizi şi 6-mercaptopurină (6-MP) sau azatioprină (AZA), sau care nu tolerează sau prezintă contraindicaţii pentru astfel de terapii.*

*- colitei ulcerative active severe la copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 6 şi 17 ani, care au prezentat răspuns inadecvat la terapia convenţională care include corticosteroizi şi 6-MP sau AZA sau care prezintă intoleranţă sau contraindicaţii medicale pentru astfel de tratamente (indicaţie aprobată numai pentru Infliximab)*

*- colita ulcerativă/colita în curs de clasificare severă (fulminantă) terapia convenţională de primă linie este reprezentată de corticosteroizi intravenos (echivalent a 60 mg metilprednisolon/zi). Dacă după 3 - 5 zile de corticoterapie intravenoasă răspunsul la terapie este nesatisfăcător (de ex. criteriile Oxford\*1)): pacienţii au încă > 8 scaune/zi sau între 3 - 8 scaune şi PCR > 45 mg/L, prelungirea corticoterapiei este inutilă şi periculoasă şi se recomandă apelul urgent la o terapie de salvare (tratament biologic) sau la colectomie.*

***Criterii de includere:***

*Boala Crohn:*

*- consimţământ informat - inclusiv opţiunea pentru unul dintre medicamentele biologice*

*- boala moderat severă (CDAI) > 220*

*- criteriile de inflamaţie prezente (VSH, PCR, Calprotectina etc.)*

*- Hemograma*

*- coprocultura, ex. coproparazitologic*

*- Toxina Clostridium dificile neg.*

*- Endoscopie Clasică (sau capsulă endoscopică) cu leziuni caracteristice*

*- Examen histologic caracteristic (de câte ori este posibil)*

*- eventual examen RMN sau Ecoendoscopie transrectală la pacienţii cu fistule perianale*

*- Avizul medicului Pneumolog de excludere a unei tbc active*

***Colita ulcerativă***

***-*** *Consimţământul informat cu opţiunea pentru produsul biologic preferat*

***-*** *boala moderat-severă (vezi criteriile Mayo sau Truelove şi Witts - anexa 2)*

***-*** *Prezenţa documentată a inflamaţiei (VSH, PCR, Calproetctia etc.)*

***-*** *hemograma*

***-*** *Biochimia (FA, bilirubina)*

***-*** *Coprocultura, coproparazitologic, toxine lostridium dificile*

***-*** *Colonoscopie cu biopsie*

***-*** *avizul medicului pneumolog de excludere a unei tbc active*

***Medicul prescriptor va evalua absenţa contraindicaţiilor tratamentului biologic:*** *Infecţii, inclusiv cu virusurile hepatite sau cytomegalovirus, afecţiuni maligne.*

***Tratamentul de inducţie***

***-*** *Adalimumab, subcutanat, 160 mg (sau 80 mg) iniţial, urmat de 80 mg (sau 40 mg) la 2 săptămâni, la decizia medicului prescriptor, în raport cu severitatea puseului şi raportul individual risc: beneficiu (efectul apare mai rapid, dar riscul apariţiei reacţiilor adverse este mai mare la doza de 160/80 mg.*

***-*** *Infliximab 5 mg/kg, în perfuzie lentă cu durata de minimum 2 ore, 3 aplicaţii (la 0, 2 şi 6 săptămâni). Acelaşi regim de inducţie este indicat atât în formele inflamatorii, cât şi în formele fistulizante de boală Crohn, precum şi în formele moderat-severe şi fulminante de RCUH.*

***Terapia de menţinere a remisiunii***

*Terapia de menţinere a remisiunii se va face cu:*

***-*** *Infliximab 5 mg/kgc în perfuzie lentă timp de 2 ore, la interval de 8 săptămâni*

***-*** *Adalimumab 40 mg s.c. la interval de 2 săptămâni*

***Evaluarea răspunsului terapeutic***

*Răspunsul terapeutic va fi apreciat iniţial după completarea perioadei de inducţie la infliximab şi după 12 săptămâni la adalimumab. În timpul terapiei de menţinere, răspunsul terapeutic va fi evaluat, în cazul ambilor agenţi biologici, la interval de 6 luni.*

***Boala Crohn***

*Răspunsul terapeutic va fi apreciat prin modificarea scorului CDAI şi ameliorarea/rezoluţia leziunilor endoscopice; ierarhizarea răspunsurilor terapeutice este următoarea:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***1****|* ***Răspuns clinic*** *|* ***Scăderea CDAI cu >/= 70 puncte****|*

*| |* ***(criteriu minimal*** *| |*

*| |* ***de răspuns)*** *| |*

*|\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***2****|* ***Remisiune clinică*** *|* ***CDAI < 150 puncte*** *|*

*|\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***3****|* ***Răspuns endoscopic****|* ***Ameliorarea/cicatrizarea*** *|*

*| | |* ***leziunilor mucosale*** *|*

*|\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Boala Crohn fistulizantă***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***1*** *|* ***Răspuns clinic*** *|* ***Scăderea drenajului fistulei cu >/= 50%*** *|*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***2*** *|* ***Remisiune clinică*** *|* ***Închiderea completă a fistulei*** *|*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Colita ulcerativă***

*Răspunsul terapeutic este definit ca reducerea cu peste 50% a scorului iniţial (UCDAI), instalarea remisiunii sau trecerea în forma uşoară (în clasificarea Truelove, Witts).*

**#M14**

***Monitorizarea pacienţilor:*** *Pacienţii vor fi monitorizaţi de către medicul prescriptor (de preferinţă pentru Infliximab) sau de către medicii pediatri sau gastroenterologi din teritoriu cu ocazia fiecărei administrări a medicamentului. Evaluarea pacientului se va face după inducţie şi la fiecare 6 luni prin documente care să ateste răspunsul clinic şi menţinerea remisiunii. Evaluarea endoscopică este necesară la 6 - 12 luni sau testare prin metode neinvazive (PCR, VSH calprotectina fecală etc.) după caz.*

*Dacă după tratamentul de inducţie nu se obţine remisiunea se întrerupe tratamentul. În cazul lipsei de răspuns se poate evalua posibilitatea terapiei alternative, cu alt agent biologic, după o perioadă de repaus terapeutic de cel puţin 2 luni.*

*Pierderea răspunsului terapeutic este posibilă la cel puţin 1/3 dintre pacienţi. În aceste situaţii există posibilitatea creşterii dozei (10 mg pentru Infliximab) şi a reducerii intervalului de administrare (4 - 6 săpt. pt. Infliximab; săptămânal pentru Adalimumab). Aceste ajustări se vor face de medicul curant. De preferat pentru Infliximab determinarea Infliximabemiei şi a anticorpilor antiinfliximab care vor permite o strategie adecvată, ştiinţifică de ajustare a dozelor sau de schimbare a terapiei.*

**#M5**

***DEFINIREA TRATAMENTULUI CONVENŢIONAL MAXIMAL***

***Tratamentul de inducţie a remisiunii în boala Crohn moderată sau severă*** *cuprinde corticosteroizi (prednison, metil-prednisolon) oral sau intravenos (în formele severe sau care nu răspund/nu tolerează terapia orală).*

*Dozele uzuale sunt echivalente cu 0,5 - 1 mg/kg/zi de prednison. În cazul afectării exclusiv sau predominant ileale, budesonidul în doză de 9 mg/zi reprezintă o alternativă la corticosteroizii clasici, fiind mai bine tolerat şi cu mai puţine efecte adverse.*

***Inducerea remisiunii în RCUH moderată sau severă*** *se realizează cu doze echivalente cu 40 - 60 mg/zi de prednison. O lună de corticoterapie este o perioadă rezonabilă înainte de a afirma că boala este corticorezistentă/corticodependentă.*

***Menţinerea remisiunii*** *Odată obţinută remisiunea clinică sau/şi cicatrizarea leziunilor endoscopice, se recomandă reducerea progresivă şi oprirea corticosteroizilor. Aceştia nu menţin remisiunea în boala Crohn şi nu sunt indicaţi pentru menţinerea remisiunii în RCUH datorită riscului de apariţie a unor efecte adverse redutabile (alterarea metabolismului glucidic, osteoporoză, miopatie, sensibilitate la infecţii, cataractă, efecte cosmetice etc.). Tratamentul de menţinere a remisiunii în formele medii sau severe de boală inflamatorie intestinală are la bază imunosupresoarele. Azatioprina în doză de 2 - 2,5 mg/kcorp/zi sau 6-mercaptopurina în doză de 1 - 1,5 mg/kcorp/zi sunt eficiente pentru menţinerea remisiunii în ambele boli inflamatorii intestinale. Efectul lor apare tardiv (după 2 - 6 luni de tratament) astfel încât nu sunt indicate pentru inducerea remisiunii. Metotrexatul în doză de 25 mg/săptămână, respectiv 15 mg/săptămână, parenteral, este recomandat pentru inducerea, respectiv menţinerea remisiunii în boala Crohn, deoarece are acţiune imediată. Pacienţii în tratament cu imunosupresoare trebuie monitorizaţi atent pentru riscul apariţiei unor reacţii adverse notabile (hipersensibilitate, infecţii oportuniste, supresie medulară, toxicitate hepatică, pancreatită acută, afecţiuni maligne). Metotrexatul este contraindicat în sarcină, precum şi la pacienţii cu afecţiuni hepatice concomitente, inclusiv steatoza/steatohepatita alcoolică şi non-alcoolică. Aprecierea eşecului imunosupresoarelor trebuie să ţină cont de durata de timp necesară apariţiei efectului.*

***În cazul bolii Crohn fistulizante, terapia convenţională adecvată*** *include antibiotice (ciprofloxacină sau/şi metronidazol) şi imunosupresoare (azatioprină, 6-mercaptopurină, metotrexat) în doze uzuale, eventual tratament chirurgical.*

***În colita ulcerativă/colita în curs de clasificare severă (fulminantă) terapia convenţională*** *de primă linie este reprezentată de corticosteroizi intravenos (echivalent a 60 mg metilprednisolon/zi). Dacă după 3 - 5 zile de corticoterapie intravenoasă răspunsul la terapie este nesatisfăcător (de ex. criteriile Oxford\*1): pacienţii au încă > 8 scaune/zi sau între 3 - 8 scaune şi PCR > 45 mg/L, prezic un risc de colectomie de 75 - 85% sau criteriul "suedez"\*1): dacă produsul între numărul scaunelor, valoarea PCR din ziua a 3-a şi 0,14 este >/= 8, riscul colectomiei este de 75%), prelungirea corticoterapiei este inutilă şi periculoasă şi se recomandă apelul urgent la o terapie de salvare (Infliximab sau Ciclosporină) sau la colectomie.*

***CRITERII DE EVALUARE***

***BOALA CROHN***

***Boala Crohn formă inflamatorie***

*Activitatea bolii Crohn va fi evaluată utilizând scorul CDAI (Crohn's Disease Activity Index) (pentru calcularea căruia se poate folosi adresa de web www.ibdjohn.com/cdai/ sau clasificarea clinică a American College of Gastroenterology (ACG) a căror corespondenţă este expusă mai jos.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***CDAI*** *|* ***Clasificarea clinică ACG*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Remisiune*** *|* ***Remisiune*** *|*

*|* ***< 150*** *| Pacient asimptomatic |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Uşoară-moderată*** *|* ***Uşoară-moderată*** *|*

*|* ***150 - 220*** *| Pacient ambulator |*

*| | Toleranţă alimentară bună pentru lichide, solide, |*

*| | fără semne de deshidratare |*

*| | 3 - 4 scaune/zi, cu/fără produse patologice |*

*| | Scădere ponderală < 10% din greutatea iniţială |*

*| | Fără anemie, fără febră, frisoane sau mase abdominale|*

*| | palpabile |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Moderat-severă*** *|* ***Moderat-severă*** *|*

*|* ***220 - 450*** *| > 4 scaune/zi, cu/fără produse patologice |*

*| | Durere abdominală |*

*| | Greaţă/vărsături intermitent |*

*| | Scădere ponderală > 10% din greutatea iniţială |*

*| | Anemie, febră, frisoane sau mase abdominale palpabile|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Severă-fulminantă*** *|* ***Severă-fulminantă*** *|*

*|* ***> 450*** *| Pacienţii care satisfac criteriile de mai sus |*

*| | devenite mai severe şi persistente, asociază |*

*| | alterarea stării generale, caşexie, nu răspund la |*

*| | terapia convenţională maximală şi, în opinia |*

*| | medicului curant, necesită intervenţie chirurgicală |*

*| | sau au risc vital |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Localizarea şi forma clinico-evolutivă a bolii Crohn vor fi încadrate conform clasificării Montreal.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Vârsta pacientului la*** *| A1: < 16 ani |*

*|* ***debutul bolii*** *|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | A2: 17 - 40 de ani |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | A3: > 40 de ani |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Localizarea bolii*** *| L1: ileală |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | L2: colonică |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | L3: ileocolonică |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | L4: tub digestiv superior (se adaugă la L1 - L3 când |*

*| | afectările coexistă) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Forma clinico-*** *| B1: nestricturizantă, nepenetrantă |*

*|* ***evolutivă*** *|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***(fenotipul) bolii*** *| B2: stricturizantă |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | B3: penetrantă |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | p: se adaugă formelor B1 - B3 atunci când coexistă |*

*| | boala perianală |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Boala Crohn fistulizantă***

*Vor fi considerate pentru tratamentul cu agenţi biologici doar formele fistulizante active (cu drenaj permanent/intermitent la nivelul fistulei) care nu au răspuns la terapia adecvată convenţională. Înaintea administrării terapiei biologice, se recomandă evaluarea anatomiei fistulei (examen chirurgical sub anestezie, ecografie endorectală, RMN) pentru a exclude prezenţa unui abces. Prezenţa unui abces contraindică tratamentul cu agenţi biologici. Abcesele trebuie drenate adecvat anterior tratamentului cu agenţi biologici.*

***COLITA ULCERATIVĂ-RCUH***

*Activitatea RCUH va fi apreciată prin utilizarea scorului Mayo (sau UCDAI) sau a clasificării Truelove şi Witts, expuse mai jos.*

***Scorul Mayo (UCDAI) pentru aprecierea activităţii colitei ulcerative:***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Numărul de scaune/24*** *|* ***0: numărul obişnuit de scaune*** *|*

*|* ***de ore (perioada*** *|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***anterioară declanşării****|* ***1: 1 - 2 scaune mai mult ca de obicei*** *|*

*|* ***bolii foloseşte drept*** *|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***comparator)*** *|* ***2: 3 - 4 scaune mai mult ca de obicei*** *|*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |* ***3: 5 sau mai multe scaune ca de obicei*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Prezenţa sângelui în*** *|* ***0: fără sânge*** *|*

*|* ***scaune*** *|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |* ***1: urme de sânge la unele scaune*** *|*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |* ***2: sânge evident la majoritatea scaunelor*** *|*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |* ***3: scaune care conţin numai sânge*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Aspectul endoscopic*** *|* ***0: mucoasă normală*** *|*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |* ***1: eritem, granularitate, diminuarea desenului*** *|*

*| |* ***vascular, friabilitate*** *|*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |* ***2: la fel ca anterior, în plus având eroziuni şi*** *|*

*| |* ***dispariţia desenului vascular*** *|*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |* ***3: la fel ca mai sus, în plus având ulceraţii şi*** *|*

*| |* ***sângerări spontane*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Aprecierea medicului*** *|* ***0: boală în remisiune (pacient asimptomatic)*** *|*

*|* ***curant*** *|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |* ***1: boală uşoară, simptome discrete; se corelează cu*** *|*

*| |* ***subscoruri 0/1 la celelalte criterii*** *|*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |* ***2: boală moderată, simptomatologie mai pronunţată,*** *|*

*| |* ***subscoruri de 1/2*** *|*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| |* ***3: boală severă; pacientul necesită internare;*** *|*

*| |* ***majoritatea subscorurilor sunt 3*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Clasificarea Truelove şi Witts***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Remisiune*** *|* ***Scaune formate, fără produse patologice (în afara*** *|*

*| |* ***tratamentului cortizonic)*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***RCUH uşoară*** *|* ***1 - 3 scaune/zi, prezenţa sângelui intermitent în*** *|*

*| |* ***scaun*** *|*

*| |* ***Fără febră, tahicardie, anemie; VSH < 30 mm/h*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***RCUH moderată*** *|* ***Criterii intermediare între forma uşoară şi severă*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***RCUH severă*** *|* ***> 6 scaune/zi, prezenţa sângelui la majoritatea*** *|*

*| |* ***emisiilor de fecale, temperatura > 37.5°C,*** *|*

*| |* ***AV > 90/min, scăderea hemoglobinei cu > 75% faţă de*** *|*

*| |* ***normal, VSH > 30 mm/h*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***RCUH fulminantă*** *|* ***> 10 scaune/zi, prezenţa sângelui la toate emisiile*** *|*

*| |* ***de fecale, temperatura > 37.5°C, AV > 90/min,*** *|*

*| |* ***scăderea hemoglobinei cu > 75% faţă de normal,*** *|*

*| |* ***VSH > 30 mm/h, pacienţi care au necesitat transfuzii*** *|*

*| |* ***de sânge*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#M14**

***Prescriptori:*** *tratamentul se prescrie şi se monitorizează de către medicul în specialitatea gastroenterologie şi medicină internă. Pentru administrarea agenţilor biologici trebuie obţinut şi semnat Formularul de Consimţământ Informat al Pacientului.*

**#M5**

***Dosarul Pacientului*** *va conţine toate documentele din regulamentul în vigoare la CNAS.*

**#M13**

*[****DCI: DASATINIBUM****] \*\*\* Abrogat*

**#M14**

***DCI: CETUXIMABUM***

***I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII: cancer colorectal metastatic care prezintă gena RAS de tip sălbatic***

***II. STADIALIZAREA AFECŢIUNII:*** *cancer colorectal stadiul IV*

***III. CRITERII DE INCLUDERE***

*Cetuximab este indicat în tratamentul pacienţilor adulţi cu cancer colorectal metastatic care prezintă gena RAS de tip sălbatic:*

*- în asociere cu chimioterapie pe baza de irinotecan (indiferent de linia de tratament)*

*- ca tratament de prima linie în asociere cu FOLFOX*

*- în monoterapie la pacienţii la care terapia pe bază de oxaliplatină şi irinotecan a eşuat şi care prezintă intoleranţă la irinotecan*

***IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:***

*- Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă*

*- Boală pulmonară interstiţială sau fibroză pulmonară*

*- Sarcină/alăptare*

*- ECOG >/= 3*

*- Reacţii adverse de tip şoc anafilactic severe legate de perfuzie*

*- Reacţii cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oară şi nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific*

*- Tumori KRAS mutant*

***V. TRATAMENT*** *(doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)*

*Cetuximab se administrează o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni.*

*La administrarea săptămânală prima doză este de 400 mg cetuximab pe mp de suprafaţă corporală. Fiecare dintre dozele săptămânale ulterioare este de câte 250 mg/mp. Înaintea primei perfuzii, pacienţilor trebuie să li se administreze premedicaţie cu un antihistaminic.*

*Această premedicaţie este recomandată înaintea tuturor perfuziilor ulterioare.*

*La administrarea bilunară, doza este de 500 mg/mp.*

*Se recomandă continuarea tratamentului cu cetuximab până când se observă progresia bolii sau apariţia de reacţii adverse netratabile.*

*Dacă în timpul tratamentului cu Cetuximab apar reacţii cutanate severe, terapia cu cetuximab trebuie întreruptă sau reduse dozele.*

***VI. MONITORIZARE TRATAMENT***

*Este necesară monitorizarea atentă în timpul perfuziei şi urmărirea pacientului cel puţin 1 oră după încheierea perfuziei. Este recomandată acordarea unei atenţii deosebite în cazul pacienţilor cu un status redus al performanţelor fizice şi cu patologie cardio-pulmonară preexistentă.*

*Se recomandă determinarea concentraţiilor serice de electroliţi înaintea tratamentului cu cetuximab şi periodic în timpul tratamentului.*

*Evaluare imagistică.*

***VII. PRESCRIPTORI***

*- medici specialişti oncologie medicală*

***I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII: Cancer cu celule scuamoase al capului şi gâtului***

***II. STADIALIZAREA AFECŢIUNII:***

*Cancer cu celule scuamoase avansat local/metastatic al capului şi gâtului*

***III. CRITERII DE INCLUDERE***

*Cetuximab este indicat în asociere cu radioterapia, în tratamentul cancerelor epidermoide de cap şi gât sau în cancerul recurent şi/sau metastatic*

***IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:***

*1. Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă*

*2. Boala pulmonară interstiţială sau fibroză pulmonară*

*3. Sarcină/alăptare*

*4. ECOG >/= 3*

*5. Reacţii adverse severe de tip şoc anafilactic legate de perfuzie*

*6. Reacţii cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oară şi nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific.*

***V. TRATAMENT***

*Se recomandă începerea tratamentului cu cetuximab cu o săptămână înaintea radioterapiei şi continuarea tratamentului cu cetuximab până la sfârşitul perioadei de radioterapie.*

*Cetuximab se administrează o dată pe săptămână. Prima doză este de 400 mg cetuximab pe m2 de suprafaţă corporală. Fiecare dintre dozele săptămânale ulterioare este de câte 250 mg/m2. Înaintea primei perfuzii, pacienţilor trebuie să li se administreze premedicaţie cu un antihistaminic. Această premedicaţie este recomandată înaintea tuturor perfuziilor ulterioare.*

*Dacă în timpul tratamentului cu cetuximab apar reacţii cutanate severe, terapia cu cetuximab trebuie întreruptă sau reduse dozele (vezi RCP secţiunea 4.4 reacţii cutanate).*

*Pentru cancerul cu celule scuamoase ale capului şi gâtului recurent şi/sau metastatic care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecţiune, se recomandă Cetuximab asociat cu Cisplatin/Carboplatin şi 5 Fluorouracil timp de 6 cicluri urmat de tratament de întreţinere cu Cetuximab până la progresia bolii.*

***VI. MONITORIZARE***

*Este necesară monitorizarea atentă în timpul perfuziei şi urmărirea pacientului cel puţin 1 oră după încheierea perfuziei.*

*Este recomandată acordarea unei atenţii deosebite în cazul pacienţilor cu un status redus al performanţelor fizice şi cu patologie cardio-pulmonară preexistentă.*

*Evaluare imagistică.*

***VII. PRESCRIPTORI:*** *medici specialişti oncologie medicală*

**#M14**

***DCI: SORAFENIBUM***

***A. Definiţia afecţiunii - Carcinomul hepatocelular (CHC)***

***I. Criterii de iniţiere a tratamentului cu sorafenib***

*- CHC nerezecabil, local avansat/metastatic sau,*

*- Contraindicaţii operatorii din cauza statusului de performanţă sau a comorbidităţilor asociate sau,*

*- CHC potenţial rezecabil care refuză intervenţia chirurgicală sau,*

*- CHC care a progresat după intervenţii ablative (RFA, alcoolizare)/TACE/chirurgicale*

***Diagnosticul de carcinom hepatocelular este susţinut prin:***

*a) Pentru tumori > 1 cm apărute pe hepatita cronică/ciroza cunoscută: prin două investigaţii imagistice (CT multi-detector şi RMN cu substanţă de contrast hepato-specifică/contrast dinamic) de CHC sau,*

*b) Pentru tumori < 1 cm apărute pe hepatita cronică/ciroza cunoscută printr-o investigaţie imagistică (CT multi-detector şi RMN cu substanţă de contrast hepato-specifică/contrast dinamic) de CHC sau prin*

*c) Examen histopatologic (HP). Puncţia biopsie hepatică cu examen HP este necesară la pacienţii fără ciroză hepatică şi la pacienţii cu hepatită/ciroză hepatică cunoscută la care examinările imagistice sunt neconcludente pentru CHC*

*- Vârsta > 18 ani.*

*- Indice de performanţă ECOG 0 - 2.*

*- Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă:*

*a) Hb > 9 g/dl, Le > 3.000/mm3, N > 1.000/mm3, Tr > 60.000/mm3*

*b) Probe hepatice: bilirubina totală < 2,5 ori limita superioară a normalului (LSN), transaminaze (AST/SGOT, ALT/SGPT) şi fosfataza alcalină < 5 ori LSN*

*c) Probe renale: clearance al creatininei > 45 ml/min (sau echivalent de creatinină serică < 2 LSN).*

*\** ***Atenţionări:*** *Datele de siguranţă pentru pacienţii Clasă Child-Pugh Class B sunt limitate.*

*- Se va utiliza cu precauţie extremă la pacienţii cu niveluri crescute de bilirubină.*

*- Pacienţii pediatrici: nu au fost studiate siguranţa şi eficacitatea terapiei cu sorafenib la copii şi adolescenţi (cu vârsta sub 18 ani).*

*- Pacienţii vârstnici: nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici (peste 65 de ani)*

*- Insuficienţă renală: nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată. Nu există date privind pacienţii care necesită dializă.*

*- Insuficienţă hepatică: nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată (Child-Pugh A şi B). Nu există date privind pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Child-Pugh C).*

***Ajustări ale dozei:*** *În vederea controlului reacţiilor adverse ce pot apare în cursul tratamentului se poate impune întreruperea sau reducerea dozei la două comprimate de 200 mg o dată pe zi.*

***II. Criterii de excludere din tratament***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*- Status de performanţă ECOG >/= 3*

*- Insuficienţă hepatică severă (Clasa Child-Pugh C)*

*- Istoric de boală cardiacă*

*a) Insuficienţa cardiacă > clasa II NYHA*

*b) Boala ischemică acută (Infarct miocardic în ultimele 6 luni, aritmii cardiace care necesită alte antiaritmice decât betablocante/digoxin, boală coronariană instabilă)*

*- Hipertensiune arterială necontrolată*

*- Sarcină/alăptare*

***III. Criterii de continuare a tratamentului:***

*- Răspuns complet, parţial sau boală stabilă*

*- Beneficiu clinic*

***IV. Criterii de întrerupere temporară/definitivă, la latitudinea medicului curant:***

*- Reacţii adverse inacceptabile şi necontrolabile chiar şi după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacţiilor adverse apărute în timpul tratamentului:*

*• controlul toxicităţii cutanate poate include tratamentul topic pentru ameliorarea simptomatică, întreruperea şi/sau modificarea temporară a dozei de sorafenib sau, în cazurile severe sau persistente, încetarea tratamentului cu sorafenib.*

*• în cazurile de hipertensiune arterială severă sau persistentă sau de criză hipertensivă chiar sub instituirea terapiei antihipertensive, va fi evaluată necesitatea opririi tratamentului cu sorafenib.*

*• dacă un eveniment hemoragic necesită intervenţie medicală, se recomandă a se lua în considerare oprirea permanentă a tratamentului cu sorafenib.*

*• la pacienţii care dezvoltă ischemie cardiacă şi/sau infarct miocardic se va lua în considerare întreruperea sau încetarea tratamentului cu sorafenib.*

*• apariţia perforaţiei gastro-intestinale impune oprirea terapiei cu sorafenib.*

*• ca măsură de precauţie, la pacienţii care suferă intervenţii chirurgicale majore se recomandă întreruperea tratamentului cu sorafenib. Experienţa clinică privind intervalul de timp până la reiniţierea tratamentului după o intervenţie chirurgicală majoră este limitată. De aceea, decizia de reluare a tratamentului cu sorafenib după o intervenţie chirurgicală majoră se va baza pe aprecierea clinică a procesului de cicatrizare.*

*- Boala progresivă documentată clinic şi imagistic*

*- Absenţa beneficiului clinic*

*- Decizia pacientului sau pacientul nu s-a prezentat la control*

*- Decizia medicului oncolog curant*

*- Deces*

***V. Tratament***

*Doza recomandată şi mod de administrare: Doza recomandată pentru adulţi este de 800 mg zilnic (câte două comprimate de 200 mg de două ori pe zi).*

***Perioada de tratament:*** *Tratamentul va continua atât timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.*

***VI. Monitorizarea tratamentului***

*Evaluare clinică, imagistică (ecografie, CT), biochimică, sau în funcţie de simptomatologie.*

*Se recomandă monitorizarea periodică a electrocardiogramei şi a electroliţilor (magneziu, potasiu, calciu) în timpul tratamentului cu sorafenibum la pacienţi cunoscuţi cu sau care pot dezvolta prelungirea intervalului QTc, precum pacienţii cu sindrom de interval QT prelungit congenital, pacienţii trataţi cu doze cumulative mari de antraciline, pacienţii trataţi cu anumite medicamente antiaritmice sau alte produse medicamentoase care conduc la prelungirea intervalului QT, precum şi la pacienţii cu tulburări electrolitice cum ar fi hipokaliemie, hipocalcemie sau hipomagneziemie.*

*Se recomandă supravegherea constantă a tensiunii arteriale în timpul tratamentului cu sorafenibum (şi tratarea ei dacă este necesar).*

*La pacienţii la care se administrează concomitent cu sorafenib, warfarină sau fenprocumon se vor monitoriza în mod constant modificările timpului de protrombină, ale INR-ului sau episoadele hemoragice clinice.*

***VII. 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.*

***B. Definiţia afecţiunii: carcinomul renal***

***I. Criterii de includere în tratament***

*1. Tratamentul cu sorafenib este indicat în carcinomul renal metastatic sau local avansat chirurgical nerezecabil sau recidivat chirurgical nerezecabil pentru următoarele categorii de pacienţi:*

*- Netrataţi anterior sistemic sau indicaţiile tăiate nu sunt aprobate în RCP*

*- Trataţi anterior cu inhibitori de tirozinkinaza sau inhibitori de m-TOR sau anti-VEGF şi care au progresat sub aceste terapii sau,*

*- Trataţi anterior cu inhibitori de tirozinkinaza şi inhibitori de m-TOR care au progresat sub aceste terapii sau,*

*- Trataţi anterior cu interferon-alfa sau interleukina-2 sau care nu se califică pentru aceste terapii*

*2. Vârsta > 18 ani*

*3. Indice de performanţă ECOG 0 - 2*

*4. Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă:*

*- Hb > 9 g/dl, Le > 3.000/mm3, N > 1.000/mm3, Tr > 60.000/mm3*

*- Probe hepatice: bilirubina totală < 2,5 ori limita superioară a normalului (LSN), transaminaze (AST/SGOT, ALT/SGPT) şi fosfataza alcalină < 5 ori LSN*

*- Probe renale: clearance al creatininei > 45 ml/min (sau echivalent de creatinină serică < 2 ori LSN)*

***II. Criterii de excludere din tratament***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*- Status de performanţă ECOG >/= 3*

*- Insuficienţă hepatică severă (Clasa Child-Pugh C)*

*- Istoric de boală cardiacă:*

*c) Insuficienţa cardiacă > clasa II NYHA*

*d) Boala ischemică acută (Infarct miocardic în ultimele 6 luni, aritmii cardiace care necesită alte antiaritmice decât betablocante/digoxin, boală coronariană instabilă)*

*- Hipertensiune arterială necontrolată*

*- Sarcină/alăptare*

***III. Criterii de continuare a tratamentului:***

*- Răspuns complet, parţial sau boală stabilă*

*- Beneficiu clinic*

***IV. Criterii de întrerupere a tratamentului:***

*- Reacţii adverse inacceptabile şi necontrolabile chiar şi după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacţiilor adverse apărute în timpul tratamentului temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant*

*• controlul toxicităţii cutanate poate include tratamentul topic pentru ameliorarea simptomatică, întreruperea şi/sau modificarea temporară a dozei de sorafenib sau, în cazurile severe sau persistente, încetarea tratamentului cu sorafenib.*

*• în cazurile de hipertensiune arterială severă sau persistentă sau de criză hipertensivă chiar sub instituirea terapiei antihipertensive, va fi evaluată necesitatea opririi tratamentului cu sorafenib.*

*• dacă un eveniment hemoragic necesită intervenţie medicală, se recomandă a se lua în considerare oprirea permanentă a tratamentului cu sorafenib.*

*• la pacienţii care dezvoltă ischemie cardiacă şi/sau infarct miocardic se va lua în considerare întreruperea sau încetarea tratamentului cu sorafenib.*

*• apariţia perforaţiei gastro-intestinale impune oprirea terapiei cu sorafenib.*

*• ca măsură de precauţie, la pacienţii care suferă intervenţii chirurgicale majore se recomandă întreruperea tratamentului cu sorafenib. Experienţa clinică privind intervalul de timp până la reiniţierea tratamentului după o intervenţie chirurgicală majoră este limitată. De aceea, decizia de reluare a tratamentului cu sorafenib după o intervenţie chirurgicală majoră se va baza pe aprecierea clinică a procesului de cicatrizare.*

*- Boala progresivă documentată clinic şi imagistic*

*- Absenţa beneficiului clinic*

*- Decizia pacientului sau pacientul nu s-a prezentat la control*

*- Decizia medicului oncolog curant*

*- Deces.*

***V. Tratament***

*Doza recomandată şi* ***mod de administrare:*** *Doza recomandată pentru adulţi este de 800 mg zilnic (câte două comprimate de 200 mg de două ori pe zi).*

***Perioada de tratament:*** *Conform RCP, tratamentul va continua atât timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.*

*Pacienţii vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici (peste 65 de ani).*

*Insuficienţă renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată. Nu există date privind pacienţii care necesită dializă.*

*Ajustări ale dozei: În vederea controlului reacţiilor adverse ce pot apărea în cursul tratamentului se poate impune întreruperea sau reducerea dozei la două comprimate de 200 mg o dată pe zi.*

***VI. Monitorizare***

*Evaluare clinică, imagistică (ecografie, CT), biochimică, sau în funcţie de simptomatologie.*

*Se recomandă monitorizarea periodică a electrocardiogramei şi a electroliţilor (magneziu, potasiu, calciu) în timpul tratamentului cu sorafenibum la pacienţi cunoscuţi cu sau care pot dezvolta prelungirea intervalului QTc, precum pacienţii cu sindrom de interval QT prelungit congenital, pacienţii trataţi cu doze cumulative mari de antraciline, pacienţii trataţi cu anumite medicamente antiaritmice sau alte produse medicamentoase care conduc la prelungirea intervalului QT, precum şi la pacienţii cu tulburări electrolitice cum ar fi hipokaliemie, hipocalcemie sau hipomagneziemie.*

*Se recomandă supravegherea constantă a tensiunii arteriale în timpul tratamentului cu sorafenibum (şi tratarea ei dacă este necesar).*

*La pacienţii la care se administrează concomitent cu sorafenib, warfarină sau fenprocumon se vor monitoriza în mod constant modificările timpului de protrombină, ale INR-ului sau episoadele hemoragice clinice.*

***VII. 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.*

***C. Definiţia afecţiunii: carcinomul tiroidian***

***I. Indicaţii:***

*Tratamentul pacienţilor cu carcinom tiroidian diferenţiat (papilar/folicular/cu celule Hürthle) progresiv, local avansat sau metastatic, refractar la tratamentul cu iod radioactiv*

***II. Criterii de includere:***

*a) Vârstă > 18 ani*

*b) ECOG 0 - 2*

*c) Leziuni măsurabile conform RECIST*

*d) TSH < 0,5 mU/L*

*e) Valori normale ale TA (< 150/90 mmHg)*

*f) FEvs normală.*

***III. Criterii de excludere:***

*a) Alte subtipuri de cancere tiroidiene (anaplastic, medular, limfom, sarcom)*

*b) Infarct miocardic acut, AVC, TEP, TVP, by-pass coronarian, montare stent coronarian în ultimele 6 luni*

*c) Tratamente anterioare chimioterapice sau cu thalidomidă*

*d) Tratamente anterioare cu inhibitori angiogenici, sau agenţi anti-VEGF, inhibitori de tirozin-kinază*

*e) HVB, HVC, HIV*

*f) Sarcină*

***IV. Criterii de modificare a dozei/întrerupere temporară/definitivă la latitudinea medicului curant:***

*a) Toxicitatea cutanată*

*b) HTA - în cazurile de HTA severă sau persistentă sau de criză hipertensivă chiar sub instituirea terapiei antihipertensive, va fi evaluată necesitatea opririi tratamentului cu sorafenib*

*c) Hemoragie - dacă un eveniment hemoragic necesită intervenţie medicală, se recomandă a se lua în considerare oprirea permanentă a tratamentului cu sorafenib*

*d) ICC - la pacienţii care dezvoltă ischemie cardiacă şi/sau infarct miocardic se va lua în considerare întreruperea sau încetarea tratamentului cu sorafenib*

*e) Apariţia perforaţiei gastro-intestinale impune oprirea terapiei cu sorafenib.*

*f) Ca măsură de precauţie, la pacienţii care suferă intervenţii chirurgicale majore se recomandă întreruperea tratamentului cu sorafenib. Experienţa clinică privind intervalul de timp până la reiniţierea tratamentului după o intervenţie chirurgicală majoră este limitată. De aceea, decizia de reluare a tratamentului cu sorafenib după o intervenţie chirurgicală majoră se va baza pe aprecierea clinică a procesului de cicatrizare.*

***V. Durata tratamentului:*** *până la progresia bolii sau apariţia toxicităţilor ce depăşesc beneficiul terapeutic;*

***VI. Forma de administrare:***

*Doza: 400 mg x 2/zi p.o.*

*Se recomandă ca sorafenib să se administreze fără alimente sau cu o masă cu conţinut scăzut sau mediu de grăsimi. Dacă pacientul intenţionează să aibă o masă bogată în grăsimi, comprimatele de sorafenib trebuie administrate cu cel puţin 1 oră înainte sau 2 ore după masă. Comprimatele trebuie înghiţite cu un pahar de apă.*

*Conform RCP, în cazul în care este necesară scăderea dozei în timpul tratamentului carcinomului tiroidian diferenţiat, doza de sorafenib va fi scăzută la 600 mg sorafenib zilnic în doze divizate (două comprimate de 200 mg şi un comprimat de 200 mg la interval de douăsprezece ore).*

*Dacă este necesară scăderea suplimentară a dozei, doza de sorafenib poate fi scăzută la 400 mg zilnic (două comprimate de 200 mg la interval de douăsprezece ore) şi în cazul în care este necesară scăderea ulterioară a dozei la un comprimat de 200 mg o dată pe zi.*

*După ameliorarea reacţiilor adverse non-hematologice, doza de sorafenib poate fi crescută.*

***VII. Monitorizare:*** *se va monitoriza imagistic, precum şi toxicitatea hepatică (AST, ALT, bilirubină), TA şi EKG (interval QTc)*

*Se recomandă monitorizarea periodică a electrocardiogramei şi a electroliţilor (magneziu, potasiu, calciu) în timpul tratamentului cu sorafenibum la pacienţi cunoscuţi cu sau care pot dezvolta prelungirea intervalului QTc, precum pacienţii cu sindrom de interval QT prelungit congenital, pacienţii trataţi cu doze cumulative mari de antraciline, pacienţii trataţi cu anumite medicamente antiaritmice sau alte produse medicamentoase care conduc la prelungirea intervalului QT, precum şi la pacienţii cu tulburări electrolitice cum ar fi hipokaliemie, hipocalcemie sau hipomagneziemie.*

*Se recomandă supravegherea constantă a tensiunii arteriale în timpul tratamentului cu sorafenibum (şi tratarea ei dacă este necesar).*

*La pacienţii la care se administrează concomitent cu sorafenib, warfarină sau fenprocumon se vor monitoriza în mod constant modificările timpului de protrombină, ale INR-ului sau episoadele hemoragice clinice.*

***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.*

**#M14**

***DCI: PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENŢILOR BIOLOGICI: ADALIMUMABUM\*\*, ETANERCEPTUM\*\*, ABATACEPTUM\*\*, TOCILIZUMABUM\*\*, GOLIMUMABUM\*\****

*Artrita idiopatică juvenilă (AIJ; alte denumiri: artrita cronică juvenilă, artrita reumatoidă juvenilă) reprezintă un grup heterogen de afecţiuni caracterizate prin durere, tumefiere şi limitarea mobilităţii articulaţiilor, persistente în timp. În formele sale severe, AIJ determină întârzierea creşterii, deformări articulare, complicaţii oculare şi dizabilitate permanentă. O proporţie însemnată a copiilor cu AIJ dezvoltă distrugeri articulare care necesită endoprotezare precoce. Prevalenţa AIJ este de 0,1 la 1000 copii.*

*Obiectivele terapiei: controlul inflamaţiei, reducerea distrugerilor articulare, prevenirea handicapului funcţional şi ameliorarea calităţii vieţii.*

***I. Criterii de includere a pacienţilor cu artrită idiopatică juvenilă*** *în tratamentul cu blocanţi de TNFα (etanercept, adalimumab, golimumab), abatacept, tocilizumab:*

*- este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii (1 - 5):*

***1. Vârsta şi greutate:***

*1.1. pacienţi cu vârstă între 2 - 18 ani pentru etanercept, adalimumab şi tocilizumab;*

*1.2. pacienţi cu vârstă între 6 - 18 ani pentru abatacept;*

*1.3. pacienţi cu greutate de cel puţin 40 kg pentru golimumab.*

***2. Prezenţa uneia dintre formele active de boală***

*Se defineşte ca artrită activă:*

*- tumefierea sau, dacă tumefierea nu este prezentă, limitarea mişcării însoţită de durere pasivă (sensibilitate la palpare) şi/sau activă (durere la mobilizare).*

*Următoarele forme de AIJ pot beneficia de terapie biologică:*

*2.1.* ***AIJ cu cel puţin 3 articulaţii cu mobilitate diminuată şi durere la mişcare, sensibilitate la presiune sau ambele, iar în cazul asocierii cu uveită indiferent de numărul de articulaţii, dacă boala nu a fost controlată cu remisive sintetice convenţionale.***

*2.2.* ***AIJ poliarticulară*** *(inclusiv forma oligoarticulară extinsă) care afectează 5 sau mai multe articulaţii.*

*2.3.* ***Artrita asociată cu entezita:*** *prezenţa artritei şi a entezitei respectiv artrita sau entezita însoţite de cel puţin două dintre următoarele:*

*- artrita la băiat cu vârsta peste 6 ani;*

*- sensibilitate a articulaţiilor sacroiliace şi/sau dureri lombo-sacrale de tip inflamator şi imagistică sugestivă (IRM)*

*- antigenul HLA-B27 prezent*

*- uveita anterioară acută (simptomatică)*

*- antecedente heredo-colaterale (spondilită anchilozantă, artrită cu entezită, sacroiliită, boala inflamatoare intestinală, sindrom Reiter, uveita anterioară acută) la o rudă de gradul întâi.*

*La pacienţii din categoria 2.3. se vor exclude AIJ sistemică sau artrita psoriazică.*

*2.4.* ***Artrita psoriazică:*** *artrită şi psoriazis sau artrită şi cel puţin două dintre următoarele: dactilită, unghii "înţepate", onicoliză, psoriazis la o rudă de gradul întâi.*

*2.5.* ***AIJ sistemică*** *definită prin: artrită la una sau mai multe articulaţii însoţită sau precedată de febră timp de minimum 2 săptămâni şi însoţită de una sau mai multe dintre următoarele manifestări sistemice:*

*- erupţie eritematoasă fugace;*

*- adenomegalii multiple;*

*- hepatomegalie şi/sau splenomegalie;*

*- serozită (pericardită, pleurită şi/sau peritonită).*

*În categoria 2.5. se vor include şi cazurile cu febră şi cel puţin 2 manifestări sistemice persistente şi care (deşi au prezentat artrită în istoricul bolii) nu prezintă artrită activă la momentul ultimei evaluări.*

***3. Pacientul se află într-una dintre următoarele situaţii:***

*3.1 Prezenţa manifestărilor de mai sus (punctul 2) în ciuda tratamentului cu:*

*- metotrexat în doză de 0,6 mg/kg/săptămână sau 10 - 15 mg/mp/săptămână fără a depăşi doza de 20 mg/săptămână (doza adultului) timp de minim 3 luni - sau*

*- sulfasalazină în doză de 50 mg/kg/zi timp de minim 3 luni - sau*

*3.2. Pacientul a prezentat reacţii adverse inacceptabile la metotrexat sau sulfasalazină.*

*3.3. Boala nu a putut fi controlată decât prin corticoterapie generală cu doze de felul celor care expun copilul la reacţii adverse inacceptabile (peste 0,25 mg/kg/24 ore echivalent prednison).*

***4. Pentru formele sistemice şi poliarticulare, reactanţi de fază acută:*** *VSH > 20 mm/h sau PCR >/= 3 x valoarea normală (determinate cantitativ; nu se admit determinări calitative sau semicantitative)*

***5. Absenţa contraindicaţiilor recunoscute ale terapiilor biologice:***

*- infecţii active concomitente;*

*- malignitate prezentă sau în antecedente, cu excepţia cazurilor în care tratamentul biologic este avizat de medicul oncolog;*

*- primele 4 săptămâni după vaccinare cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate (contraindicaţie temporară);*

*-* ***confirmarea absenţei infecţiei TB şi cu virusurile hepatitice B şi C.***

*Screeningul necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice cuprinde:*

***a. Tuberculoza***

*Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu AIJ de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile riscului epidemiologic mare al acestei populaţii. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară (după caz) şi teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienţii testaţi pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) >/= 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniţia după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienţii care au avut teste iniţiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de 1 an (la reevaluare se va folosi acelaşi test care a fost folosit iniţial).*

*Pentru detalii legate de definirea pacienţilor cu risc crescut şi a conduitei de urmat, precum şi a situaţiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie.*

***b. Hepatitele virale***

*Ţinând cont de riscul crescut al reactivării infecţiilor cu virusuri hepatitice B şi C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea iniţierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecţiilor cronice cu virusurile hepatitice B şi C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitaţi alături de transaminaze înainte de iniţierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.*

*Decizia de iniţiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică şi virusologică) a pacientului şi va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a AIJ poate fi iniţiată, precum şi schema de monitorizare a siguranţei hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru infecţiile cronice cu virusuri hepatitice B şi C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de 1 an.*

*Pentru detalii legate de managementul infecţiei cu virusuri hepatitice la pacienţii cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie şi protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătăţii şi Casa Naţională de Asigurări de Sănătate.*

***II. Schema terapeutică cu agenţi biologici***

*De regulă, orice terapie biologică se recomandă a fi administrată asociat cu un remisiv sintetic convenţional (metotrexat sau sulfasalazină). În cazul în care din motive obiective, documentate corespunzător, nu este posibilă utilizarea concomitentă a niciunui remisiv sintetic convenţional, următoarele terapii biologice pot fi folosite, în situaţii speciale ce trebuie documentate, în monoterapie: abatacept, adalimumab, etanercept, tocilizumab.*

*Alegerea terapiei biologice se va face ţinând seama de forma de boală, particularităţile pacientului şi criteriile de excludere şi contraindicaţiile fiecărui produs în parte.*

*a)* ***Tratamentul cu adalimumab*** *în asociere cu metotrexat este indicat:*

*- în tratamentul* ***artritei juvenile idiopatice, forma poliarticulară****, la pacienţi cu vârsta de 2 ani şi peste, atunci când răspunsul la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARDs) a fost inadecvat. Doza de adalimumab recomandată pentru pacienţii cu vârsta între 2 - 12 ani este de 24 mg/m2 suprafaţă corporală astfel: pentru pacienţii cu vârsta între 2 - 4 ani până la maximum 20 mg adalimumab şi pentru pacienţii cu vârsta între 4 - 12 ani până la maximum 40 mg adalimumab administrate injectabil subcutanat la două săptămâni. La pacienţii cu vârsta de 13 ani şi peste se administrează o doză de 40 mg la două săptămâni fără să se ţină cont de suprafaţa corporală.*

*- în tratamentul* ***artritei asociate entezitei*** *la pacienţi cu vârsta de 6 ani şi peste, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convenţional (DMARDs) timp de minim 3 luni sau care au contraindicaţie majoră la acest tratament. Doza de adalimumab recomandată este de 24 mg/mp suprafaţă corporală până la o doză de maximum 40 mg administrat o dată la două săptămâni prin injecţie subcutanată.*

*În formele de artrită asociată entezitei şi cu prezenţa sacroiliitei active evidenţiată IRM, la pacienţii nonresponderi la DMARD convenţional sintetic timp de 3 luni (MTX sau SSZ), adalimumab se poate administra în monoterapie.*

*b)* ***Tratamentul cu etanercept*** *în asociere cu metotrexat se începe la:*

*- pacienţii diagnosticaţi cu* ***AIJ poliarticulară*** *cu factor reumatoid pozitiv sau negativ şi* ***oligoartrite extinse*** *la copii şi adolescenţi cu vârste peste 2 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convenţional sintetic timp de minim 3 luni;*

*- tratamentul* ***artritei psoriazice*** *la adolescenţi începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARD convenţional sintetic*

*- tratamentul* ***artritei asociate entezitei*** *la adolescenţi începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARD convenţional sintetic.*

*Utilizarea etanercept la copiii cu vârste mai mici de 2 ani nu a fost studiată.*

*Doza de etanercept recomandată este de 0,4 mg/kg (până la un maximum de 25 mg per doză), administrată de două ori pe săptămână sub formă de injecţie subcutanată, cu un interval de 3 - 4 zile între doze, sau 0,8 mg/kg (până la un maximum de 50 mg pe doză) administrată o dată pe săptămână. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare la pacienţii care nu prezintă niciun răspuns după 4 luni.*

*Etanercept se poate administra în regim de monoterapie în formele de artrită asociată cu entezită cu prezenţa sacroiliitei evidenţiată IRM.*

*c)* ***Tratamentul cu abatacept*** *în asociere cu metotrexat este indicat la pacienţii cu* ***AIJ poliarticulară cu FR pozitiv sau FR negativ care nu au răspuns la cel puţin un blocant TNF****. Doza, la pacienţii cu greutate corporală mai mică de 75 kg, este de 10 mg/kg, calculată pe baza greutăţii corporale a pacientului la fiecare administrare. La copiii şi adolescenţii cu greutate corporală de 75 kg sau mai mare, abatacept se va administra respectând schema terapeutică cu dozele recomandate pentru adulţi, fără a se depăşi o doză maximă de 1000 mg. Abatacept se va administra sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 30 minute. După administrarea iniţială, abatacept trebuie administrat la 2 şi la 4 săptămâni după prima perfuzie şi la interval de 4 săptămâni după aceea.*

*d)* ***Tratamentul cu tocilizumab*** *este indicat în asociere cu metotrexat la pacienţii cu* ***artrită idiopatică juvenilă forma sistemică*** *care au avut un răspuns inadecvat la tratamentele anterioare cu AINS şi corticosteroizi sistemici, precum şi în asociere cu metotrexat, la pacienţii cu vârsta de peste 2 ani cu* ***artrită idiopatică juvenilă poliarticulară*** *(cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) şi* ***oligo-articulară extinsă*** *care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu metotrexat.*

*Pentru pacienţii cu artrită idiopatică juvenilă forma sistemică cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg, doza de tocilizumab este de 8 mg/kgc administrat în pev o dată la 2 săptămâni, iar pentru pacienţii cu greutate mai mică de 30 kg, doza este 12 mg/kgc administrat în pev o dată la 2 săptămâni. Doza se calculează la fiecare administrare şi se ajustează în funcţie de greutatea corporală.*

*Pentru pacienţii cu artrită idiopatică juvenilă forma poliarticulară cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg, doza de tocilizumab este de 8 mg/kgc administrat în pev o dată la 4 săptămâni, iar pentru pacienţii cu greutate mai mică de 30 kg, doza este 10 mg/kgc administrat în pev o dată la 4 săptămâni. Doza se calculează la fiecare administrare şi se ajustează în funcţie de greutatea corporală.*

*e)* ***Tratamentul cu golimumab*** *se indică în asociere cu metotrexat la pacienţii cu formă poli-articulară de AIJ care au prezentat răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu MTX. Golimumab 50 mg se administrează sub formă de injecţie subcutanată o dată pe lună, la aceeaşi dată în fiecare lună, pentru copii cu o greutate corporală de cel puţin 40 kg.*

***III. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu agenţi biologici***

*Pe baza evoluţiei scorurilor din sistemul ACR: număr total de articulaţii afectate, scara vizuală analogă/pacient (SVAp), scara vizuală analogă/medic (SVAm), VSH şi CRP cantitativ.*

*1. Definirea ameliorării:*

*a) >/= 30% reducere a scorului în cel puţin 3 din cele 5 criterii şi (eventual);*

*b) >/= 30% creştere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii.*

*2. Definirea agravării (puseului):*

*a) >/= 30% creştere a scorului în cel puţin 3 din cele 5 criterii şi (eventual);*

*b) >/= 30% reducere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii sau*

*c) cel puţin 2 articulaţii rămase active.*

*La pacienţii nonresponderi la unul dintre agenţii biologici sau care au dezvoltat o reacţie adversă care să impună oprirea tratamentului, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune schimbarea tratamentului cu un alt agent biologic în conformitate cu recomandările capitolului II al prezentului protocol.*

*Ţinând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienţii aflaţi în remisiune persistentă la două evaluări succesive (la minimum 6 luni interval între evaluări), să se ia în considerare, de comun acord cu părinţii sau tutorele legal, reducerea treptată a administrării tratamentului biologic, în condiţiile menţinerii neschimbate a terapiei remisive sintetice convenţionale asociate. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluţia pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema iniţială în cazul unui puseu evolutiv de boală, după discutarea propunerii de reducere a dozei de biologic cu pacientul/părintele/tutorele legal şi semnarea unui consimţământ informat.*

***IV. Criterii de excludere din tratamentul cu agenţi biologici a pacienţilor:***

***Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul cu terapii biologice sau contraindicaţii pentru acestea:***

*1. criterii valabile pentru toate medicamentele biologice:*

*1.1. pacienţi cu infecţii severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste sau orice alte infecţii considerate semnificative în opinia medicului curant;*

*1.2. tratamentul biologic este contraindicat la pacienţii cu infecţii active cu VHB şi utilizat cu prudenţă la cei cu infecţie cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situaţii de infecţie virală B sau C decizia de iniţiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecţionist sau gastroenterolog;*

*1.3. antecedente de hipersensibilitate la substanţele active, la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;*

*1.4. sarcina/alăptarea; la pacienţii de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepţiei împreună cu medicul curant şi medicul de obstetrică-ginecologie;*

*1.5. pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă;*

*1.6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;*

*1.7. afecţiuni maligne prezente sau afecţiuni maligne în antecedente, fără avizul oncologic;*

*1.8. orice contraindicaţii recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP fiecărui produs;*

*1.9. lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament;*

*1.10. pierderea calităţii de asigurat;*

*1.11. în cazul non-aderenţei majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia şi oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.*

*2. criterii particulare:*

*2.1. pentru agenţii anti-TNFα: pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);*

*2.2. pentru agenţii anti-TNFα: pacienţi cu lupus sau sindroame lupus - like*

***V. Precauţii***

*1. Vaccinări.*

*1.1. Nu se vor administra vaccinuri vii atenuate în timpul tratamentului biologic sau în primele 3 luni de la întreruperea sa.*

*1.2. Înaintea iniţierii tratamentului biologic, bolnavii vor fi complet vaccinaţi în prealabil, în acord cu schemele de vaccinare din programele naţionale. În plus se vor efectua vaccinările antipneumococică, anti-hepatită A şi anti-varicelă. Vaccinurile vii atenuate (antivaricelic, respectiv antirujeolic) se vor administra cu minim 4 săptămâni anterior iniţierii terapiei biologice.*

*1.3. Înaintea iniţierii tratamentului biologic, părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric va face dovada (cu un document eliberat de medicul de familie) a vaccinării complete conform schemei de vaccinări obligatorii, precum şi dovada vaccinărilor antipneumococică, antivaricelă şi antihepatită A sau dovada că pacientul pediatric a prezentat aceste boli. La cazurile cu boala activă la care medicul curant consideră că terapia biologică nu poate fi temporizată timp de 6 luni, pentru vaccinul anti-hepatită A se poate accepta 1 doză unică de vaccin anterior iniţierii acestei terapii. Pentru varicelă şi hepatită A dovada vaccinării poate fi înlocuită de dovada serologică a imunizării (anticorpi anti-varicelă de tip IgG, respectiv anticorpi anti-HAV de tip IgG).*

*1.4. În concordanţă cu recomandările EULAR, se consideră având doze mari următoarele medicamente cortizonice şi imunosupresoare următoarele:*

*- pulse-terapie cu metil-prednisolon*

*- corticoterapia în doze >/= 2 mg/kg/zi sau >/= 20 mg/zi mai mult de 14 zile*

*- MTX >/= 15 mg/mp/săpt (0,6 mg/kg/săpt)*

*- sulfasalazina >/= 40 mg/kg/zi (peste 2 g/zi)*

*- ciclosporina >/= 2,5 mg/kg/zi*

*- azatioprina >/= 1 - 3 mg/kg/zi*

*- ciclofosfamida >/= 0,5 - 2 mg/kg/zi*

*În cazul în care, la momentul solicitării terapiei biologice, pacienţii se află deja în tratament cu doze mari de medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARDs) şi doze mari de glucocorticoizi şi nu au efectuat vaccinarea completă pentru rujeolă şi/sau varicelă, medicul curant are la dispoziţie scăderea dozelor de imunosupresoare sub cele menţionate anterior timp de minim 2 - 3 săptămâni şi efectuarea vaccinărilor restante după acest interval.*

*1.5. În situaţia în care schema de vaccinare obligatorie este incompletă şi/sau nu se poate face dovada vaccinărilor antipneumococică, antivaricelă şi antihepatită A, medicul curant are obligaţia de a aduce la cunoştinţa părintelui sau tutorelui legal al pacientul pediatric riscurile legate de terapia biologică la un pacient cu schemă incompletă de vaccinare. Părintele sau tutorele legal îşi va asuma în scris aceste riscuri.*

*2. Nu se vor administra concomitent două medicamente biologice.*

***VI. Medici curanţi şi medici prescriptori***

*Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu HG nr. 720/2008, completează dosarul pacientului care conţine date despre:*

*- diagnosticul cert de artrită idiopatică juvenilă după criteriile ACR confirmat într-un centru universitar;*

*- istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluţie sub tratament, data iniţierii şi data opririi tratamentului);*

*- starea clinică (număr de articulaţii dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcţionale)*

*Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient este completată direct de pacient pe fişă, aceasta fiind semnată şi datată de către părinte sau tutorele legal.*

*- nivelul reactanţilor de fază acută a inflamaţiei (VSH, CRP cantitativ)*

*- rezultatele testării QuantiFERON TB Gold Test (teste imunologice de tip IGRA >/= interferon gamma release assay) sau a testării cutanate la tuberculină (TCT).*

*- rezultatele markerilor serologici pentru infecţiile cu virusuri hepatitice B şi C*

*- recomandarea tratamentului cu agenţi biologici (justificare pentru iniţiere, continuare sau switch);*

*- avizul medicului pneumolog în cazul în care determinarea QuantiFERON TB sau a TCT este pozitivă.*

*- avizul medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie în cazul în care este pozitiv cel puţin un marker a infecţiei cu virusuri hepatitice.*

*Medicul curant are obligaţia să discute cu părintele sau tutorele legal al pacientul pediatric starea evolutivă a bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii şi necesitatea administrării corecte a tratamentului biologic, inclusiv asocierea tratamentului biologic cu DMARDs. Medicul curant care întocmeşte dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informaţiilor medicale incluse, documentele sursă ale pacientului şi a le pune la dispoziţia Comisiilor de control ale Caselor de Asigurări de Sănătate. Medicul va asigura permanent caracterul confidenţial al informaţiei despre pacient. Medicul curant va solicita părintelui sau tutorelui legal să semneze o declaraţie de consimţământ privind tratamentul aplicat şi prelucrarea datelor sale medicale în scopuri ştiinţifice şi medicale.*

*Declaraţia de consimţământ privind tratamentul aplicat va fi reînnoită doar dacă se modifică schema terapeutică, agentul biologic sau medicul curant. În restul situaţiilor declaraţia de consimţământ se întocmeşte o singură dată.*

*Pentru iniţierea terapiei biologice sau pentru switch se impune certificarea diagnosticului, a gradului de activitate al bolii şi a necesităţii instituirii/modificării tratamentului biologic de către un medic specialist pediatru cu atestat de studii complementare în reumatologie pediatrică dintr-un centru universitar (Bucureşti, Oradea, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa).*

*Prescripţia poate fi efectuată de către medicul de specialitate pediatrie sau reumatologie care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.*

**#M14**

***DCI: PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTROPATIA PSORIAZICĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENŢILOR BIOLOGICI ADALIMUMABUM\*\*, ETANERCEPTUM\*\* (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM\*\*, INFLIXIMABUM\*\* (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR)***

***I. Definiţia afecţiunii/Factori de prognostic nefavorabil***

*Artropatia psoriazică (AP) este o artropatie inflamatoare cu prevalenţa cuprinsă între 0,1 şi 1% ce apare la aproximativ o treime din bolnavii afectaţi de psoriazis, având o distribuţie egală între sexe. AP este recunoscută a avea potenţial eroziv şi distructiv la aproximativ 40 - 60% din pacienţi, cu o evoluţie progresivă încă din primul an de la diagnostic. Asemănător cu artrita reumatoidă, artropatia psoriazică poate produce leziuni articulare cronice, deficit funcţional şi un exces de mortalitate, cu costuri medicale şi sociale semnificative.*

*Diagnosticul cert de AP este realizat cu ajutorul criteriilor CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis), conform căruia pacientul trebuie să aibă boală inflamatoare articulară (articulaţii, coloană vertebrală sau enteze) şi cel puţin 3 puncte din următoarele 5 categorii:*

*1. psoriazis (manifest, istoric personal, istoric familial);*

*2. dactilită;*

*3. reacţii osoase juxta-articulare - periostită (evidenţiate radiografic la nivelul mâinilor şi picioarelor);*

*4. absenţa factorului reumatoid;*

*5. distrofie unghială.*

*Artrita definită periferică poate avea următoarele forme clinice:*

*- oligo-artrita asimetrică;*

*- poliartrita simetrică;*

*- artrita IFD;*

*- artrita mutilantă.*

*Afectarea axială în AP cuprinde una din următoarele manifestări:*

*- sacroiliita;*

*- spondilita;*

*- entezita ahiliană.*

*În aprecierea potenţialului evolutiv al bolii sunt evaluaţi următorii factori de prognostic nefavorabil:*

*- numărul mare de articulaţii activ afectate (tumefiate; > 5 articulaţii tumefiate);*

*- valori mari ale reactanţilor de fază acută: PCR/VSH (PCR de peste 5 ori limita superioară a normalului determinată cantitativ în mg/dL; VSH > 50 mm/h);*

*- modificări distructive/erozive osteo-articulare evidenţiate radiologic;*

*- prezenţa manifestărilor extra-articulare (în special dactilită).*

***II. Tratamentul artropatiei psoriazice***

*Tratamentul remisiv (de fond) al AP este obligatoriu în toate formele active ale bolii. Nomenclatura utilizată în acest protocol respectă recomandările actuale EULAR: terapii remisive sau modificatoare de boală (disease-modifying antirheumatic drugs - DMARDs), care se clasifică în: remisive sintetice convenţionale (csDMARDs) şi remisive biologice (bDMARDs), care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs).*

*Conform recomandărilor EULAR, revizia 2015, tratamentul cu csDMARDs reprezintă prima linie terapeutică, este obligatoriu în toate formele active ale bolii şi trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic). Obiectivul terapeutic urmărit este obţinerea:*

*- remisiunii bolii, ori de câte ori este posibil (cel mai frecvent în formele de boală depistate timpuriu, cu iniţierea precoce a tratamentului);*

*- activităţii joase a bolii, la cazurile la care nu se poate obţine remisiunea (cel mai frecvent în formele constituite de boală).*

*Cele mai utilizate terapii sunt reprezentate de:*

*- antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), care se folosesc pentru controlul durerii şi a simptomelor, şi/sau glucocorticoizii în administrare locală;*

*- metotrexat: conform EULAR reprezintă csDMARDs de primă alegere, cu excepţia cazurilor când există contraindicaţii majore, în doza de întreţinere uzuală (20 mg/săptămână). Pentru creşterea toleranţei asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (subcutanată sau intramusculară) trebuie luată în calcul pentru creşterea biodisponibilităţii şi reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă şi antiemetice: ondasetron sau granisetron). Metotrexatul este preferat în forma cu psoriazis manifest deoarece el prezintă eficacitate demonstrată şi în afectarea cutanată.*

*- leflunomid: utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienţii non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacţii adverse la metotrexat, în doză uzuală de 20 mg/zi oral;*

*- sulfasalazină: utilizată ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienţii non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacţii adverse la alte csDMARD, în doza de întreţinere uzuală de minim 2 g/zi, crescută până la 3 g/zi (în funcţie de toleranţă);*

*- ciclosporina: 3 - 5 mg/kgc/zi oral;*

*În funcţie de particularităţile cazului tratat şi de gradul de activitate a bolii, medicul curant formulează schema de tratament şi indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere. Asocierea trebuie de obicei să includă metotrexat.*

***Evaluarea activităţii bolii***

*Evaluarea activităţii bolii este obligatorie pentru alegerea schemei terapeutice şi evaluarea gradului de răspuns la tratament, făcându-se prin calcularea unui indice cumulativ numit indicele de activitate a bolii în artropatia psoriazică (Disease Activity Index for PSoriatic Arthritis - DAPSA), care include:*

*- numărul articulaţiilor dureroase (NAD): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 de articulaţii;*

*- numărul articulaţiilor tumefiate (NAT): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 66 de articulaţii;*

*- evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient (PtGA) pe o scală analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);*

*- evaluarea durerii de către pacient (PtPain) pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);*

*- PCR cantitativ (în mg/dL).*

*Formula de calcul DAPSA este următoarea: NAD68 + NAT66 + PtGA (VAS în cm) + PtPain (VAS în cm) + CRP (mg/dL).*

*În evaluarea semnificaţiei DAPSA se ţine cont de următoarele definiţii:*

*- remisiune: DAPSA </= 4;*

*- activitate scăzută a bolii (LDA): 4 < DAPSA </= 14;*

*- activitate moderată a bolii (MDA): 14 < DAPSA </= 28;*

*- activitate ridicată a bolii (HDA): DAPSA > 28.*

*Pentru aprecierea răspunsului la tratament se vor folosi criteriile de răspuns DAPSA. Astfel:*

*- scăderea (reducerea) cu 85% a DAPSA (DAPSA85) faţă de evaluarea iniţială (înainte de iniţierea respectivului tratament) semnifică răspuns bun la tratament;*

*- scăderea (reducerea) cu 75% a DAPSA (DAPSA75) faţă de evaluarea iniţială (înainte de iniţierea respectivului tratament) semnifică răspuns moderat la tratament;*

*- scăderea (reducerea) cu 50% a DAPSA (DAPSA50) faţă de evaluarea iniţială (înainte de iniţierea respectivului tratament) semnifică răspuns minor la tratament.*

*Evoluţia bolii va fi strâns monitorizată, clinic şi biologic (lunar sau cel puţin o dată la fiecare 3 - 6 luni), iar medicul curant va adapta şi va modifica schema de tratament, utilizând DAPSA ca indicator global de evoluţie al afecţiunii, ţinta terapeutică fiind obţinerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Nu este recomandată utilizarea de parametri individuali (clinici sau biologici) pentru a aprecia evoluţia bolii sub tratament, aplicarea indicilor compoziţi fiind întotdeauna superioară. Dacă nu se obţine nicio îmbunătăţire în interval de cel mult 3 luni de la iniţierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie reconsiderată, ca preparate, doze sau scheme terapeutice.*

*Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate încadra cazul ca responder sau nonresponder la tratamentul cu csDMARDs, situaţie în care se poate indica utilizarea terapiilor blocante de TNFα. Pacienţii cu AP activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului csDMARDs, necesită utilizarea de tratament biologic. Prescrierea acestuia va fi făcută numai la indicaţia medicului reumatolog, care va ţine cont de particularităţile cazului şi de caracteristicile fiecărui preparat biologic, aşa cum sunt descrise în rezumatul caracteristicilor fiecărui produs, de recomandările ghidurilor terapeutice (EULAR) şi a protocoalelor de prescriere aprobate. Complexitatea şi riscurile terapiei biologice impun supravegherea permanentă a pacientului de către medicul curant în centre de specialitate reumatologice. În vederea iniţierii unei terapii biologice, medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate a bolii, între care următorii sunt obligatorii:*

*- numărul de articulaţii dureroase (NAD) din 68 de articulaţii dureroase;*

*- numărul de articulaţii tumefiate (NAT) din 66 de articulaţii tumefiate;*

*- evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);*

*- evaluarea durerii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);*

*- PCR cantitativ (în mg/dL).*

*Datele medicale ale pacientului vor fi introduse într-o aplicaţie informatică numită Registrul Român de boli Reumatice (RRBR).*

***Criterii de includere a pacienţilor cu AP în tratamentul cu blocanţi de TNFα (adalimumabum, etanerceptum original şi biosimilar, golimumabum, infliximabum original şi biosimilar)***

*Pentru includerea unui pacient cu AP în terapia biologică este necesară îndeplinirea simultană a următoarelor 4 criterii:*

*1. diagnostic cert de AP conform criteriilor CASPAR;*

*2. pacienţi cu AP severă, cu activitate ridicată a bolii (DAPSA > 28), în ciuda tratamentului administrat. Pacienţii trebuie să prezinte cel puţin:*

*- 5 articulaţii dureroase şi tumefiate (evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 articulaţii dureroase şi 66 articulaţii tumefiate; prezenţa dactilitei sau a entezitei se cuantifică drept o articulaţie);*

*- PCR de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale, determinată cantitativ în mg/dL.*

*3. Eşecul la terapia convenţională:*

*- pacienţii cu AP fără factori de prognostic nefavorabil, nonresponsivi la csDMARDs, corect administrate (atât ca doze, cât şi ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puţin 2 terapii remisive sintetice, cu durata de minim 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepţia cazurilor cu contraindicaţie majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentaţie medicală);*

*- pacienţi cu AP cu factori de prognostic nefavorabil nonresponsivi după utilizarea a cel puţin o terapie remisivă sintetică administrată în doză maximă cu durată de minim 12 săptămâni reprezentată de metotrexat (cu excepţia cazurilor cu contraindicaţie majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentaţie medicală);*

*- pacienţi cu AP predominant axială, activă (BASDAI > 6) nonresponsivi după utilizarea a cel puţin la 2 AINS administrate în doză maximă pe o perioadă de 6 săptămâni fiecare, chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDS nu şi-au dovedit eficacitatea în boala axială;*

*- pacienţi cu AP cu entezită şi/sau dactilită activă nonresponsivi la 2 AINS administrate în doză maximă pe o perioadă de 6 săptămâni fiecare şi/sau injectări locale de glucocorticoizi chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDs nu şi-au dovedit eficacitatea în tratamentul acestor determinări ale bolii.*

*4. Absenţa contraindicaţiilor recunoscute pentru terapiile biologice.*

*În cazul în care medicul curant decide să nu indice metotrexat, motivul acestei decizii va fi explicit menţionat, iar prezenţa unor eventuale contraindicaţii sau reacţii adverse va fi adecvat documentată.*

*Definirea unui caz ca fiind non-responder la csDMARDs se face prin persistenţa criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă recomandată uzual şi tolerată din preparatul remisiv respectiv, excepţie făcând pacienţii cu AP predominant axială şi pacienţii cu AP cu entezită şi/sau dactilită activă la care utilizarea de AINS este suficientă în dozele maximale în ultimele 12 săptămâni, deoarece csDMARDS nu şi-au dovedit eficacitatea în boala axială şi în AP cu entezită şi/sau dactilită.*

*Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice şi de laborator) privind activitatea bolii, precum şi cele pentru excluderea contraindicaţiilor de terapie biologică vor fi efectuate într-o perioada relativ scurtă (ce nu va depăşi 4 săptămâni).*

***Screeningul necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice***

*1. Tuberculoza*

*Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu artropatie psoriazică de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile riscului epidemiologic mare al acestei populaţii. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară şi teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienţii testaţi pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) >/= 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniţia după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienţii care au avut teste iniţiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de 1 an (la reevaluare se va folosi acelaşi test care a fost folosit iniţial).*

*Pentru detalii legate de definirea pacienţilor cu risc crescut şi a conduitei de urmat, precum şi a situaţiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al artropatiei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie.*

*2. Hepatitele virale*

*Ţinând cont de riscul crescut al reactivării infecţiilor cu virusuri hepatitice B şi C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea iniţierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecţiilor cronice cu virusurile hepatitice B şi C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitaţi alături de transaminaze înainte de iniţierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.*

*Decizia de iniţiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică şi virusologică) a pacientului şi va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a AP poate fi iniţiată, precum şi schema de monitorizare a siguranţei hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screeningului pentru infecţiile cronice cu virusuri hepatitice B şi C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.*

*Pentru detalii legate de managementul infecţiei cu virusuri hepatitice la pacienţii cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al artropatiei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie şi protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătăţii şi Casa Naţională de Asigurări de Sănătate.*

***Scheme terapeutice cu blocanţi de TNFα***

*Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca primă soluţie terapeutică biologică oricare dintre următorii inhibitori TNFα (listaţi în ordine alfabetică: adalimumab, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar), fără a se acorda preferinţă sau prioritate unui produs în funcţie de particularităţile cazului. Schemele terapeutice sunt următoarele:*

*-* ***adalimumabum:*** *40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat;*

*-* ***infliximabum (original, biosimilar):*** *în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 şi apoi la 2 şi 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni.*

*-* ***etanerceptum (original, biosimilar):*** *25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat.*

*-* ***golimumabum:*** *50 mg injectabil subcutanat administrat o dată pe lună în aceeaşi dată a fiecărei luni. La pacienţii cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg se creşte doza la 100 mg o dată pe lună în aceeaşi dată a lunii.*

*Conform noilor recomandări şi evidenţe nu este obligatorie asocierea inhibitorului de TNFα cu un remisiv sintetic convenţional. Acesta poate fi continuat la latitudinea medicului curant pentru prevenirea apariţiei de anticorpi anti-medicament inhibitor TNFα.*

*Tratamentul biologic iniţiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) şi nu dezvoltă reacţii adverse care să impună oprirea terapiei. Evaluarea răspunsului la tratament se face la fiecare 24 săptămâni de tratament.*

***Evaluarea răspunsului la tratament***

*Evaluarea răspunsului la tratament este apreciat prin urmărirea următorilor parametri clinici şi de laborator:*

*- numărul de articulaţii dureroase (NAD) din 68 de articulaţii;*

*- numărul de articulaţii tumefiate (NAT) din 66 de articulaţii;*

*- scala analogă vizuală (VAS în centimetri 0 - 10) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient;*

*- scala analogă vizuală (VAS în centimetri 0 - 10) pentru evaluarea durerii de către pacient;*

*- PCR (cantitativ) în mg/dL;*

*- indicele cumulativ DAPSA.*

*Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice şi de laborator) privind activitatea bolii, precum şi cele pentru identificarea unor potenţiale reacţii adverse vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăşi 4 săptămâni). În conformitate cu recomandările EULAR şi principiile strategiei terapeutice "treat to target", obiectivul terapeutic este reprezentat de obţinerea remisiunii, iar în cazurile în care aceasta nu este posibilă, de obţinerea unei activităţi joase a bolii.*

***Continuarea tratamentului***

*În cazul pacienţilor în curs de tratament biologic (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii iniţiate în străinătate sau alte situaţii justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat (responder) şi poate continua tratamentul cu condiţia atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii (DAPSA </= 4) sau cel puţin a activităţii scăzute a bolii (4 < DAPSA </= 14). Până la obţinerea acestui obiectiv se acceptă un răspuns bun sau moderat la tratament (DAPSA85, DAPSA75) faţă de evaluarea iniţială (înainte de iniţierea tratamentului biologic).*

*Se definesc ca nonresponderi la tratamentul administrat acei pacienţi care au un răspuns minor la tratament respectiv o scădere cu 50% a DAPSA (DAPSA50) faţă de evaluarea iniţială (înainte de iniţierea respectivului tratament biologic) menţinându-se în boală cu activitate moderată (14 < DAPSA </= 28) sau înaltă (DAPSA > 28).*

*În cazul pacienţilor care au răspuns la tratament, dar la care se înregistrează o pierdere a răspunsului, definite prin prezenţa unui răspuns minor la tratament, respectiv ameliorare doar cu 50% a valorii DAPSA (DAPSA50) între 2 evaluări succesive, cu condiţia trecerii într-un grad mai mare de activitate (de exemplu de la remisiune la activitatea joasă sau de la activitate joasă la activitate moderată), se impune schimbarea terapiei administrate.*

*Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate recomanda continuarea sau schimbarea tratamentului administrat.*

***Schimbarea terapiei biologice***

*La pacienţii non-responderi la primul tratament biologic administrat sau care au dezvoltat o reacţie adversă care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice, putând alege un alt inhibitor TNFα (pe care pacientul nu l-a mai încercat, listaţi în ordine alfabetică: adalimumab, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar), cu menţiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după un produs original care nu a fost eficient sau a produs o reacţie adverse (inversul afirmaţiei fiind şi el corect).*

*În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariţia unei reacţii adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 24 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate. Conform EULAR, lipsa răspunsului la 3 luni de la iniţierea unei terapii impune schimbarea acesteia.*

*Acelaşi protocol de modificare a schemei de tratament se repetă ori de câte ori este nevoie, respectiv pacientul nu mai răspunde la terapie sau dezvoltă o reacţie adversă care să impună oprirea terapiei.*

***Atitudinea la pacienţii aflaţi în remisiune persistentă (boală inactivă)***

*În conformitate cu recomandările EULAR şi ţinând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienţii aflaţi în remisiune persistentă (definită prin DAPSA </= 4 sau absenţa activităţii bolii la nivel articular periferic şi axial, cutanat, unghial, absenţa entezitei şi a dactilitei, prezenţa valorilor normale a VSH şi PCR) la două evaluări consecutive la interval de 6 luni se recomandă ca tratamentul biologic administrat să fie redus progresiv prin creşterea intervalului dintre administrări. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluţia pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la dozele/frecvenţa iniţială în cazul unui puseu evolutiv de boală. Reducerea expunerii la terapie biologică va fi aplicată cu acordul scris al pacientului, numai după ce acesta a fost informat de medicul curant asupra avantajelor şi riscurilor spaţierii intervalului de administrare.*

*O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic se face după cum urmează:*

*- adalimumabum 40 mg injectabil subcutanat - se creşte intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.*

*- etanerceptum (original sau biosimilar) pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutanat - se creşte intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.*

*- golimumabum 50 mg injectabil subcutanat - se creşte intervalul la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeaşi dată a lunii, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.*

*- infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se creşte intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăşi intervalul de 16 săptămâni între administrări;*

***Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul cu terapii biologice sau contraindicaţii pentru acestea***

*1. pacienţi cu infecţii severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste sau orice alte infecţii considerate semnificative în opinia medicului curant;*

*2. tratamentul biologic este contraindicat la pacienţii cu infecţii active cu VHB şi utilizat cu prudenţă la cei cu infecţie cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situaţii de infecţie virală B sau C decizia de iniţiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecţionist sau gastroenterolog;*

*3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;*

*4. sarcina/alăptarea; la pacienţii de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepţiei împreună cu medicul curant şi medicul de obstetrică-ginecologie;*

*5. pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă;*

*6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;*

*7. afecţiuni maligne prezente sau afecţiuni maligne în antecedente fără aviz oncologic;*

*8. orice contraindicaţii recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP fiecărui produs;*

*9. lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament;*

*10. pierderea calităţii de asigurat;*

*11. în cazul non-aderenţei la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia şi oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei;*

*12. pentru infliximab original sau biosimilar, readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;*

*13. insuficienţa cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV), cu excepţia etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului;*

*14. pacienţi cu lupus sau sindroame lupus-like, cu excepţia etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului.*

***III. Prescriptori***

*Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, cu modificările şi completările ulterioare, va completa o foaie de observaţie/fişă medicală care va conţine evaluările clinice şi de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicaţia informatică Registrul Român de Boli Reumatice.*

*Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la iniţierea terapiei, cât şi pe parcursul evoluţiei bolii sub tratament:*

*- informaţii demografice şi generale despre pacient;*

*- diagnosticul cert de AP conform criteriilor CASPAR;*

*- istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data iniţierii şi data opririi tratamentului, evoluţie sub tratament), prezenţa manifestărilor sistemice sau non-articulare;*

*- antecedente semnificative şi comorbidităţi;*

*- starea clinică actuală (NAD, NAT, VAS pacient, deficite funcţionale);*

*- nivelul reactanţilor de fază acută (VSH, CRP cantitativ);*

*- rezultatele screening-ului pentru tuberculoză (inclusiv rezultat test QuantiFERON), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;*

*- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B şi C, avizul medicului gastroenterolog sau infecţionist în cazul unui rezultat pozitiv;*

*- alte teste de laborator relevante;*

*- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic);*

*- justificarea recomandării tratamentului cu agenţi biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);*

*- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internaţională şi denumirea comercială, precizând doza şi schema terapeutică;*

*- nivelul indicilor compoziţi: DAPSA şi după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/boală cu activitate scăzută;*

*- apariţia şi evoluţia în caz de reacţii adverse post-terapeutice, complicaţii, comorbidităţi.*

*Scala analogă vizuală (VAS) este completată direct de pacient pe fişă, acesta semnând şi datând personal.*

*Pentru iniţierea terapiei biologice se recomandă obţinerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii şi necesitatea instituirii tratamentului biologic.*

*Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii, justificând indicaţia de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât şi limitele şi riscurile potenţiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate şi scheme terapeutice), precum şi monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declaraţie de consimţământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internaţională şi numele comercial al preparatului recomandat şi va fi semnată şi datată personal de către pacient. Consimţământul este obligatoriu la iniţierea tratamentului biologic, precum şi pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internaţională sau preparat comercial, doza sau frecvenţa de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat.*

**#M14**

***DCI: PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN SPONDILITA ANCHILOZANTĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENŢILOR BIOLOGICI: ADALIMUMABUM\*\*, CERTOLIZUMABUM\*\*Ω, ETANERCEPTUM\*\* (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM\*\*, INFLIXIMABUM\*\* (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR)***

***I. Definiţia afecţiunii***

*Spondilita anchilozantă (SA), care face parte din grupul spondilartritei axiale, este o boală inflamatoare cronică care interesează predominant coloana vertebrală, dar şi articulaţiile periferice, caracteristica majoră fiind afectarea precoce a articulaţiilor sacroiliace. Impactul socioeconomic al spondilitei anchilozante este reprezentat de:*

*1. prevalenţa (0,5% - 1%), debutul la vârste tinere (18 - 30 ani), în perioada cea mai productivă a vieţii;*

*2. evoluţie rapid progresivă spre anchiloză ce determină pensionarea în primul an după diagnostic a 5% dintre pacienţi şi invaliditatea a 80% dintre pacienţi după 10 ani; speranţa de viaţă a pacienţilor este redusă cu 5 - 10 ani;*

*3. costuri indirecte mari (aproximativ 75%) prin pensionare înaintea limitei de vârstă, invaliditate severă ce nu permite autoîngrijirea, pacienţii având frecvent nevoie de însoţitor.*

***II. Tratamentul spondilitei anchilozante***

*Tratamentul trebuie ghidat în funcţie de:*

*a) manifestări clinice actuale ale bolii (axiale, periferice, extra-articulare);*

*b) simptomatologia pacientului şi factori de prognostic:*

*- activitatea bolii/inflamaţie;*

*- durere;*

*- nivel de funcţionalitate/dizabilitate;*

*- afectare a articulaţiilor coxofemurale, anchiloze la nivelul coloanei.*

*c) factori individuali (sex, vârstă, comorbidităţi, medicaţie concomitentă);*

*d) dorinţele şi expectativele pacientului.*

*Cele mai utilizate terapii sunt:*

*- antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) - au fost primele şi pentru mult timp singurele medicamente folosite în tratamentul pacienţilor cu spondilartrite. Evaluarea eficacităţii AINS necesită administrarea unor doze maxime pe o perioadă de minimum de 6 săptămâni.*

*- sulfasalazina - este cel mai folosit medicament de fond cu nivel de indicaţie în tratamentul afectărilor periferice din spondilita anchilozantă. Nu influenţează evoluţia formelor axiale sau entezitele. Doza eficientă de sulfasalazină este de 2 - 3 g/zi oral, tratamentul fiind iniţiat cu 500 mg/zi şi crescut progresiv până la doza eficientă. Se consideră nonresponder la sulfasalazină lipsa de ameliorare după 4 luni de tratament.*

*- terapia biologică a modificat prognosticul pacienţilor cu SA, determinând nu doar ameliorări semnificative ale activităţii bolii, ci şi oprirea evoluţiei bolii într-un stadiu avantajos, permiţând reintegrarea socială a pacienţilor tineri condamnaţi la invaliditate, cu scăderea costurilor totale şi în special a celor indirecte datorate handicapului şi echilibrarea balanţei cost/beneficiu.*

***Criterii de includere a pacienţilor cu spondilită anchilozantă în tratamentul cu blocanţi de TNFα (adalimumabum, certolizumabum, etanerceptum original şi biosimilar, golimumabum, infliximabum original şi biosimilar):***

*1. Diagnostic cert de spondilită anchilozantă conform criteriilor New York (1984), adaptate:*

*a) durere lombară joasă şi redoare matinală de peste 3 luni care se ameliorează cu efortul şi nu dispare în repaus;*

*b) limitarea mişcării coloanei lombare în plan sagital şi frontal;*

*c) limitarea expansiunii cutiei toracice, faţă de valorile normale corectate;*

*d) criteriul imagistic: sacroiliita unilaterală grad 3 - 4 sau sacroiliita bilaterală grad 2 - 4 radiografic sau prezenţa de leziuni active (acute) pe imagistică prin rezonanţă magnetică (IRM) reprezentate în special de edem osos subcondral.*

*Diagnosticul cert de spondilită anchilozantă presupune prezenţa criteriului imagistic asociat cel puţin unui criteriu clinic.*

*2. Boala activă şi severă*

*- BASDAI > 6 la 2 evaluări succesive separate de cel puţin 4 săptămâni şi ASDAS >/= 2,5 (boală cu activitate înaltă sau foarte înaltă)*

*- VSH > 28 mm/h şi/sau proteina C reactivă (PCR) de peste 3 ori limita superioară a normalului (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative).*

*BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index) este format din 6 întrebări privind principalele 5 simptome din spondilită anchilozantă: oboseală, durerea coloanei cervicale, toracale sau lombare, durerea/tumefacţia articulaţiilor periferice, durerea la atingere ori presiune la nivelul entezelor, redoare matinală (severitate, durată). Aprecierea se face folosind scala analogă vizuală (VAS) - o scală de 0 - 10, în care se notează cu 0 = absenţa durerii, oboselii şi 10 = durere sau oboseală foarte severă. Se face scorul total adunând întrebările 1 - 4 cu media întrebărilor 5 şi 6, iar rezultatul se împarte la 5. (vezi anexa BASDAI).*

*ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) este format din 5 variabile: durerea lombară cuantificată în întrebarea nr. 2 din BASDAI, durata redorii matinale cuantificată prin întrebarea nr. 6 din BASDAI, VAS (0 - 10) care cuantifică activitatea bolii de către pacient în ultima săptămână, durerile şi tumefacţiile articulare resimţite de pacient cuantificate prin a treia întrebare din BASDAI, VSH (la 1 h) sau PCR cantitativ (mg/L).*

*În funcţie de valorile scorului ASDAS activitatea bolii se împarte pe următoarele paliere:*

*- ASDAS >/= 3,5 (boală cu activitate foarte înaltă);*

*- ASDAS >/= 2,1 şi < 3,5 (boală cu activitate înaltă);*

*- ASDAS > 1,3 şi < 2,1 (boală cu activitate medie);*

*- ASDAS </= 1,3 (boală inactivă).*

*3. Eşecul terapiilor tradiţionale*

*a) cel puţin 2 AINS administrate continuu, cel puţin 6 săptămâni fiecare, la doze maxim recomandate sau tolerate pentru pacienţii cu forme axiale. Pacienţii cu afectare axială nu au nevoie de DMARD (sulfasalazinum) înainte de terapia biologică;*

*b) sulfasalazina în formele periferice, cel puţin 4 luni de tratament la doze maxim tolerate (2 - 3 g/zi);*

*c) răspuns ineficient la cel puţin o administrare de glucocorticoid injectabil local în artritele periferice şi/sau entezitele active, dacă este indicată.*

*4. Prezenţa afectărilor articulaţiilor coxofemurale şi a manifestărilor extra-articulare reprezintă factori adiţionali ce permit administrarea terapiei anti-TNFα la un scor mai mic de activitate al bolii cu un BASDAI > 4 sau la un scor al ASDAS între 2,1 şi 2,5.*

***Screeningul necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice***

*1. Tuberculoza*

*Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu SA de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile riscului epidemiologic mare al acestei populaţii. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară şi teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienţii testaţi pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) >/= 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniţia după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienţii care au avut teste iniţiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an (la reevaluare se va folosi acelaşi test care a fost folosit iniţial).*

*Pentru detalii legate de definirea pacienţilor cu risc crescut şi a conduitei de urmat, precum şi a situaţiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al SA elaborat de Societatea Română de Reumatologie.*

*2. Hepatitele virale*

*Ţinând cont de riscul crescut al reactivării infecţiilor cu virusuri hepatitice B şi C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea iniţierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecţiilor cronice cu virusurile hepatitice B şi C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitaţi alături de transaminaze înainte de iniţierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.*

*Decizia de iniţiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică şi virusologică) a pacientului şi va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a SA poate fi iniţiată, precum şi schema de monitorizare a siguranţei hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screeningului pentru infecţiile cronice cu virusuri hepatitice B şi C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.*

*Pentru detalii legate de managementul infecţiei cu virusuri hepatitice la pacienţii cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al SA elaborat de Societatea Română de Reumatologie şi protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătăţii şi Casa Naţională de Asigurări de Sănătate.*

***Scheme terapeutice*** *cu blocanţi de TNFα*

*La bolnavii la care sunt îndeplinite criteriile privind iniţierea terapiei cu blocanţi TNFα medicul curant va alege, în funcţie de particularităţile cazului şi caracteristicile produselor disponibile, preparatul blocant TNF pe care îl consideră adecvat. De regulă, nu se recomandă combinarea preparatului blocant anti-TNFα cu un remisiv sintetic (sulfasalazină).*

*Blocanţii TNFα utilizaţi în SA:*

*1. adalimumabum: 40 mg o dată la două săptămâni, subcutanat;*

*2. certolizumab pegol: la pacienţii nonresponderi secundari sau intoleranţi la terapia anti-TNFα utilizată anterior; doza de încărcare este de 400 mg (administrată a câte 2 injecţii subcutanate a câte 200 mg fiecare) în săptămânile 0, 2 şi 4; doza de întreţinere recomandată este de 200 mg o dată la 2 săptămâni sau 400 mg o dată la 4 săptămâni, subcutanat;*

*3. etanerceptum (original şi biosimilar): 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat;*

*4. golimumab: 50 mg lunar în aceeaşi dată a lunii subcutanat. La pacienţii cu greutatea > 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze de golimumab 50 mg lunar poate fi folosită doza de 100 mg injectabil subcutanat o dată pe lună în aceeaşi dată a lunii;*

*5. infliximabum (original şi biosimilar): se utilizează în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 şi apoi la 2 şi 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni.*

***Evaluarea răspunsului la tratamentul cu blocanţi de TNFα***

*Evaluarea răspunsului la tratament se face la 24 de săptămâni de tratament în vederea încadrării cazului ca responder sau nonresponder, ţinând cont de următoarele elemente:*

*1. Dinamica ASDAS definită ca diferenţă între ASDAS-ul anterior şi cel actual (delta ASDAS):*

*- delta ASDAS >/= 1,1 - ameliorare clinică importantă;*

*- delta ASDAS >/= 2 - ameliorare clinică majoră;*

*- delta ASDAS < 1,1 - ameliorare clinică absentă.*

*2. Dinamica BASDAI care se defineşte ca modificare procentuală (%) sau scăderea acestuia în valoare absolută, faţă de evaluarea anterioară.*

***Continuarea tratamentului***

*În cazul pacienţilor în curs de tratament biologic (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii iniţiate în străinătate sau alte situaţii justificate, corespunzător documentate), tratamentul se continuă dacă pacientul este responder, după cum urmează:*

*a) se înregistrează ameliorare de peste 50% a BASDAI;*

*b) se înregistrează o scădere a valorilor VSH şi/sau CRP cu peste 50%;*

*c) delta ASDAS >/= 1,1.*

*Acest profil se raportează faţă de iniţiere şi/sau faţă de evaluarea anterioară.*

*În caz de discordanţe între valorile ASDAS şi delta ASDAS cu cele ale BASDAI, vor prima la evaluarea răspunsului ASDAS şi delta ASDAS.*

*Boala cu activitate medie (1,3 < ASDAS < 2,1) este acceptată doar în primul an de tratament, ţintă fiind ASDAS </= 1,3 (boală inactivă).*

***Situaţii speciale la pacienţii responderi:***

*d) pacienţii cu boală veche (cel puţin 5 ani de la diagnostic) pot continua tratamentul dacă ASDAS este între 1,3 şi 2,1.*

*e) pacienţii care sub tratament înregistrează o creştere a activităţii bolii, cu depăşirea pragului ASDAS de 2,1, dar nu mai mult de 2,5, pot continua tratamentul încă 24 de săptămâni cu reevaluare ulterioară şi reîncadrare în responder sau nonresponder.*

***Pacientul nonresponder*** *se defineşte ca: ASDAS >/= 3,5 (boala cu activitate foarte înaltă) şi/sau delta ASDAS < 1,1; BASDAI < 50% ameliorare (sau BASDAI > 4); VSH şi/sau CRP > 50% faţă de momentul iniţierii tratamentului.*

*Medicul curant este cel care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate încadra cazul ca responder sau nonresponder la tratamentul administrat. Apariţia unei reacţii adverse poate impune schimbarea terapiei biologice.*

*Lipsa de ameliorare a criteriilor enunţate după schimbări succesive ale agenţilor biologici duce la oprirea tratamentului anti TNFα.*

*Evoluţia bolii va fi strâns monitorizată, clinic şi biologic (lunar sau cel puţin o dată la fiecare 3 - 6 luni), iar medicul curant va adapta şi modifica schema de tratament, utilizând ASDAS şi BASDAI ca indicatori de evoluţie a afecţiunii, ţinta terapeutică fiind obţinerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii.*

***Atitudinea la pacienţii aflaţi în remisiune persistentă (boală inactivă)***

*În conformitate cu recomandările EULAR şi ţinând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienţii aflaţi în remisiune persistentă (boală inactivă) ASDAS </= 1,3 şi valori normale VSH şi PCR la 2 evaluări succesive (la interval de minimum 6 luni între evaluări) tratamentul biologic administrat să fie redus treptat. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluţia pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema iniţială în cazul unui puseu evolutiv de boală.*

*O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic se face după cum urmează:*

*- adalimumabum 40 mg injectabil subcutanat se creşte intervalul între administrări la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la o lună, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic;*

*- certolizumab pegol: se creşte intervalul dintre administrări la 6 săptămâni pentru 6 luni cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obţinută cu 400 mg sc la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg subcutanat la 2 săptămâni se creşte intervalul la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 4 săptămâni;*

*- etanerceptum (original sau biosimilar) pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutanat - se creşte intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile timp de 6 luni, apoi 25 mg/săptămână, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic;*

*- golimumabum 50 mg injectabil subcutanat se creşte intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeaşi dată a lunii, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic;*

*- infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se creşte intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăşi intervalul de 16 săptămâni între administrări.*

***Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul cu terapii biologice sau contraindicaţii pentru acestea***

*1. pacienţi cu infecţii severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste sau orice alte infecţii considerate semnificative în opinia medicului curant;*

*2. tratamentul biologic este contraindicat la pacienţii cu infecţii active cu VHB şi utilizat cu prudenţă la cei cu infecţie cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situaţii de infecţie virală B sau C decizia de iniţiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecţionist sau gastroenterolog;*

*3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab, certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;*

*4. sarcina/alăptarea; la pacienţii de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepţiei împreună cu medicul curant şi medicul de obstetrică-ginecologie;*

*5. pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă;*

*6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;*

*7. afecţiuni maligne prezente sau afecţiune maligne în antecedente fără avizul oncologic;*

*8. orice contraindicaţii recunoscute ale terapiilor biologice;*

*9. lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament;*

*10. pierderea calităţii de asigurat;*

*11. în cazul non-aderenţei majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia şi oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei;*

*12. pentru infliximab original sau biosimilar: readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;*

*13. insuficienţă cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV), cu excepţia etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului;*

*14. pacienţi cu lupus sau sindroame lupus-like, cu excepţia etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului.*

***III. Prescriptori***

*Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, cu modificările şi completările ulterioare, va completa o foaie de observaţie/fişă medicală care va conţine evaluările clinice şi de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicaţia informatică Registrul Român de Boli Reumatice.*

*Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la iniţierea terapiei, cât şi pe parcursul evoluţiei bolii sub tratament:*

*- informaţii demografice şi generale despre pacient;*

*- diagnosticul cert de SA;*

*- istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data iniţierii şi data opririi tratamentului, evoluţie sub tratament), prezenţa manifestărilor sistemice sau non-articulare;*

*- antecedente semnificative şi comorbidităţi;*

*- starea clinică actuală (NAD, NAT, redoare matinală, deficite funcţionale);*

*- BASDAI, ASDAS;*

*- nivelul reactanţilor de fază acută (VSH, PCR cantitativ);*

*- rezultatele screening-ului pentru tuberculoză (inclusiv rezultat test Quantiferon), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;*

*- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B şi C, avizul medicului gastroenterolog sau infecţionist în cazul unui rezultat pozitiv;*

*- alte teste de laborator relevante;*

*- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic/IRM);*

*- justificarea recomandării tratamentului cu agenţi biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);*

*- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internaţională şi denumirea comercială, precizând doza şi schema terapeutică;*

*- apariţia şi evoluţia în caz reacţii adverse post-terapeutice, complicaţii, comorbidităţi.*

*Chestionarul BASDAI pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient este completat direct de pacient pe fişă, acesta semnând şi datând personal.*

*Pentru iniţierea terapiei biologice se recomandă obţinerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii şi necesitatea instituirii tratamentului biologic.*

*Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii, justificând indicaţia de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât şi limitele şi riscurile potenţiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate şi scheme terapeutice), precum şi monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declaraţie de consimţământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internaţională şi numele comercial al preparatului recomandat şi va fi semnată şi datată personal de către pacient. Consimţământul este obligatoriu la iniţierea tratamentului biologic, precum şi pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internaţională sau preparat comercial, doza sau frecvenţa de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat.*

**#CIN**

***NOTĂ:***

*Prin pct. 39 din anexa la Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 192/142/2017 (****#M14****) a fost modificat protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 106 cod (L041M). Actul modificator nu face nicio referire cu privire la conţinutul anexei la acest protocol (anexa BASDAI).*

*Întrucât protocolul face trimitere la anexa BASDAI, am păstrat pentru această anexă conţinutul în vigoare anterior modificării efectuate prin pct. 39 din anexa la Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 192/142/2017 (****#M14****).*

**#M9**

ANEXĂ

*la protocol*

***Modalitate de completare chestionar BASDAI***

***Versiunea românească a indexului BASDAI***

*(BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS DISEASE ACTIVITY INDEX)*

*Vă rugăm marcaţi cu un X pe următoarele scale (0 - 10 cm). Dacă simptomele dumneavoastră (durere, oboseală) au avut variaţii, marcaţi numărul care indică media severităţii acestora.*

*Cum au fost în ultima săptămână?*

*1. Care a fost gradul oboselii pe care aţi resimţit-o?*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |*

*|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | | | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*absentă foarte severă*

*2. Cum aţi descrie durerea de coloană cervicală, toracală sau lombară?*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |*

*|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | | | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*absentă foarte severă*

*3. Cum au fost per ansamblu durerile şi tumefacţiile pe care le-aţi avut la nivelul articulaţiilor periferice?*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |*

*|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | | | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*absentă foarte severă*

*4. Cum aţi resimţit durerea la atingere sau presiune la nivelul zonelor dureroase (entezelor)?*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |*

*|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | | | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*absentă foarte severă*

*5. Cum aţi resimţit redoarea (înţepeneala) de dimineaţă, după ce vă trezeaţi?*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |*

*|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | | | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*absentă foarte severă*

*6. Cât timp apreciaţi că durează redoarea (înţepeneala), dimineaţa?*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |*

*|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | | | | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*absentă foarte severă*

**#M14**

***DCI: SUNITINIBUM***

***I. Indicaţii:***

*1. Carcinomul renal (RCC) avansat şi/sau metastatic*

*2. Tumorii stromale gastro-intestinale maligne (GIST) nerezecabile şi/sau metastatice după eşecul terapiei cu imatinib mesilat datorită rezistenţei sau intoleranţei*

***II. Tratament***

***Doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament***

*• Doza recomandată = 50 mg administrată pe cale orală, zilnic timp de 4 săptămâni consecutive, urmat de o perioadă liberă de 2 săptămâni (schema 4/2) pentru un ciclu complet de 6 săptămâni*

*• Doza maximă = 75 mg (cu excepţia cazurilor de administrare concomitentă cu inductori puternici de CYP3A4)*

*• Doza minimă = 25 mg*

*• Dozele pot fi modificate cu câte 12,5 mg în funcţie de siguranţa şi toleranţa individuală*

*• Doza se reduce la minimum 37,5 mg când se administrează concomitent cu inhibitori puternici de CYP3A4 (de ex. ketoconazol)*

*• Doza se creşte la maximum 87,5 mg când se administrează concomitent cu inductori puternici de CYP3A4 (de ex. rifampicină)*

*• Nu se modifică doza la persoanele vârstnice sau la pacienţi cu insuficienţă hepatică (Clasa Child-Pugh A şi B)*

*• Nu este necesară ajustarea dozei iniţiale în cazul administrării de sunitinib la pacienţii cu disfuncţie renală (uşoară până la severă) sau cu afecţiune renală în stadiu terminal care efectuează hemodializă*

*• Tratamentul continuă până la progresia bolii, toxicitate semnificativă, retragerea consimţământului sau medicul decide că nu mai există beneficiu clinic.*

***III. Criterii de excludere din tratament:***

***a. Reacţii adverse:*** *apariţia toxicităţilor inacceptabile din punct de vedere al clasificării NCI CTG v 3.0 - 2006*

***b. Co-morbidităţi:***

***i.*** *Hipertensiunea arterială malignă necontrolată medicamentos*

***ii.*** *Evenimente cardiace prezente în ultimele 12 luni precum*

***1.*** *infarct miocardic (inclusiv angina pectorală severă/instabilă)*

***2.*** *bypass cu grefă pe artere coronariene/periferice*

***3.*** *insuficienţă cardiacă congestivă simptomatică*

***4.*** *accident cerebrovascular sau atac ischemic tranzitor*

***5.*** *embolism pulmonar*

***iii.*** *Disfuncţie hepatică severă Clasa Child-Pugh C*

***IV. Criterii de întrerupere a tratamentului (temporar/definitiv la latitudinea medicului curant)***

*• Hipertensiune arterială severă*

*Se recomandă întreruperea temporară a terapiei la pacienţii cu hipertensiune severă care nu este controlată prin măsuri medicale. Tratamentul poate fi reluat atunci când se obţine un control adecvat al hipertensiunii.*

*• Disfuncţie hepatică severă Clasa Child-Pugh C*

*• Manifestări clinice de ICC*

*• Fracţie de ejecţie cu 20% sub valoarea de la iniţierea tratamentului şi fără dovezi clinice de ICC\**

*• Microangiopatie trombotică*

*• Pancreatita*

*• Insuficienţă hepatică*

*• Sindrom nefrotic*

*• Formarea unor fistule*

*• Intervenţii chirurgicale majore*

*Conform RCP, se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu sunitinib ca precauţie la pacienţii care vor fi supuşi unor intervenţii chirurgicale majore.*

*Decizia privind reluarea tratamentului cu sunitinib după o intervenţie chirurgicală majoră trebuie luată pe baza evaluării clinice a recuperării după operaţie.*

*• Edem angioneurotic determinat de hipersensibilitate*

*• Convulsii şi semne/simptome sugestive pentru leucoencefalopatie posterioară reversibilă, precum hipertensiune, cefalee, scăderea atenţiei, deteriorarea funcţiei cognitive şi tulburări de vedere, inclusiv orbire corticală - impun oprirea temporară a sunitinibului; tratamentul poate fi reluat după vindecare, în funcţie de decizia medicului curant*

*• Fasceită necrozantă*

*• Hipoglicemie (se recomandă întreruperea temporară a sunitinibului)*

*------------*

*\* Se recomandă întreruperea dozei de sunitinib şi/sau reducerea dozei administrate dacă fracţia de ejecţie scade cu 20% din valoarea de la iniţierea tratamentului şi nu sunt dovezi clinice de ICC\*.*

***V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)***

*• La iniţierea tratamentului se efectuează examen fizic complet cu măsurarea tensiunii arteriale, hemoleucogramă şi biochimie completă, funcţia tiroidiană (TSH), electrocardiogramă, echocardiografie cu determinarea fracţiei de ejecţie a ventricolului stâng (FEVS) şi examinări imagistice pentru stadializarea bolii*

*• Hemoleucograma, biochimia şi TA se monitorizează la începutul fiecărui ciclu terapeutic şi ori de câte ori se consideră necesar (în funcţie de toxicitatea constatată)*

*• Glicemia se monitorizează regulat la pacienţii diabetici*

*• Pacienţii cărora li se administrează tratament concomitent cu anticoagulante (de exemplu warfarina, acenocumarol) trebuie evaluaţi periodic prin hemoleucogramă completă (trombocite), factori ai coagulării (TP/INR) şi examen fizic*

*• Se recomandă monitorizarea atentă a semnelor şi simptomelor clinice de ICC, în special la pacienţii cu factori de risc cardiac şi/sau antecedente de boală arterială coronariană (pentru aceşti pacienţi se recomandă evaluări periodice ale FEVs)*

*• Funcţia tiroidiană trebuie evaluată periodic*

*• Electrocardiogramă, echocardiografie cu determinarea fracţiei de ejecţie a ventricolului stâng (FEVS) se efectuează pe parcursul tratamentului numai dacă există suspiciune/simptom de afectare de organ*

*• Examinările imagistice se efectuează conform standardelor instituţiei*

***VI. 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.*

**#M14**

***DCI: PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENŢILOR BIOLOGICI: INFLIXIMABUM\*\* (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM\*\* (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), ADALIMUMABUM\*\*, GOLIMUMABUM\*\*, CERTOLIZUMABUM\*\*, RITUXIMABUM\*\*, TOCILIZUMABUM\*\*, ABATACEPTUM\*\****

***I. Definiţia afecţiunii/Diagnostic/Factori prognostici***

*Poliartrita reumatoidă (PR) reprezintă forma cea mai frecventă de reumatism inflamator, afectând aproximativ 1% din populaţia generală. Netratată sau tratată necorespunzător are de obicei o evoluţie severă şi progresiv agravantă, generând durere şi inflamaţie articulară, distrucţii osteocartilaginoase definitive şi handicap funcţional semnificativ. Severitatea bolii rezultă din faptul că peste 50% din pacienţi îşi încetează activitatea profesională în primii 5 ani de boală, iar la 10% din cazuri apare o invaliditate gravă în primii 2 ani de evoluţie. Apariţia unor leziuni viscerale este responsabilă de o scurtare a duratei medii de viaţă cu 5 până la 10 ani. Având în vedere severitatea potenţială şi riscul de complicaţii, diagnosticul PR trebuie confirmat într-un stadiu cât mai precoce şi în acest sens pacientul va fi îndrumat către un medic reumatolog.*

*Diagnosticul cert de poliartrită reumatoidă va fi confirmat de medicul reumatolog, cât mai devreme faţă de debutul bolii, conform criteriilor de clasificare EULAR/ACR 2010. Populaţia-ţintă de pacienţi la care se aplică aceste criterii este reprezentată de bolnavi cu cel puţin o articulaţie tumefiată şi la care prezenţa sinovitei nu poate fi explicată de o altă boală. Sunt evaluate cantitativ un număr de 4 domenii, conform tabelului de mai jos, pentru diagnosticul de poliartrită reumatoidă fiind necesare minimum 6 puncte din 10 posibile (Tabel 1).*

*În aprecierea potenţialului evolutiv al bolii sunt consideraţi factori de prognostic nefavorabil următorii:*

*- vârsta sub 45 ani la debut;*

*- un titru înalt al factorilor reumatoizi sau al anticorpilor anti-CCP (de peste 10 ori valoarea normală);*

*- valori mari ale reactanţilor de fază acută: PCR > 5 ori limita superioară a normalului sau VSH > 50 mm/1 h;*

*- numărul mare de articulaţii tumefiate (> 5 articulaţii tumefiate);*

*- eroziuni evidenţiate imagistic;*

*- status funcţional alterat (HAQ peste 1,5);*

*- prezenţa manifestărilor extra-articulare (noduli reumatoizi, sindrom Felty sau vasculită sau altele).*

***II. Tratamentul remisiv al PR, evaluare, criterii de includere şi excludere, scheme terapeutice pentru terapia biologică***

*Tratamentul remisiv (de fond) al PR este obligatoriu în toate formele active ale bolii. Nomenclatura utilizată în acest protocol respectă recomandările actuale EULAR: terapii remisive sau modificatoare de boală (disease-Modifying Antirheumatic Drugs - DMARDs), care se clasifică în:*

*- remisive sintetice (sDMARDs), cu subtipul sintetice convenţionale (csDMARDs);*

*- remisive biologice (bDMARDs), care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs).*

*Conform recomandărilor EULAR, revizia 2013/2016, tratamentul cu remisive sintetice convenţionale reprezintă prima linie terapeutică, este obligatoriu în toate formele active ale bolii şi trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic).*

***Tabel*** *1. Criteriile de clasificare ale PR conform EULAR/ACR 2010*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

***A. Afectarea articulară\*1)*** *Puncte*

*1 articulaţie mare\*2) 0*

*2 - 10 articulaţii mari 1*

*1 - 3 articulaţii mici (cu sau fără afectare a articulaţiilor 2*

*mari)\*3)*

*4 - 10 articulaţii mici (cu sau fără afectare a articulaţiilor 3*

*mari)*

*> 10 articulaţii (cu cel puţin o articulaţie mică)\*4) 5*

***B. Serologie (cel puţin un test necesar pentru diagnostic)\*5)***

*FR şi anticorpi anti-CCP negativi 0*

*FR sau anticorpi anti-CCP pozitivi în titru mic 2*

*FR sau anticorpi anti-CCP pozitivi în titru mare 3*

***C. Reactanţi de fază acută (cel puţin un test necesar pentru***

***diagnostic)\*6)***

*PCR şi VSH normale 0*

*PCR sau VSH crescute 1*

***D. Durata simptomelor\*7)***

*< 6 săptămâni 0*

*> 6 săptămâni 1*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*Note:*

*\*1) afectarea articulară se referă la orice articulaţie dureroasă sau tumefiată la examinare, care pot fi confirmate de evidenţierea imagistică a sinovitei. Primele articulaţii carpo-metacarpiene, primele articulaţii metatarsofalangiene şi articulaţiile interfalangiene distale nu se evaluează.*

*\*2) articulaţii mari sunt: umerii, coatele, şoldurile, genunchii, articulaţiile tibio-tarsiene.*

*\*3) articulaţii mici sunt: metacarpofalangiene, interfalangiene proximale, metatarsofalangiene, interfalangiană a policelui, radiocubitocarpiene.*

*\*4) se referă la orice combinaţie de articulaţii mari cu cel puţin o articulaţie mică, inclusiv articulaţii nespecificate anterior (de exemplu temporomandibulare, acromioclaviculare, sternoclaviculare etc.).*

*\*5) valori negative se referă la valori în unităţi internaţionale mai mici sau egale cu valoarea superioară a normalului (VSN); titrul mic se referă la valori mai mari decât VSN dar mai mici sau egale cu de 3 ori VSN a laboratorului; titrul mare se referă la valori mai mari de 3 ori VSN. În cazurile în care testarea FR este disponibilă numai ca test calitativ (rezultat cu FR negativ sau pozitiv), un rezultat pozitiv va fi catalogat drept FR în titru mic.*

*\*6) valorile normale sau crescute se determină conform standardelor laboratorului local.*

*\*7) durata simptomelor se referă la auto-evaluarea pacientului asupra perioadei semnelor de sinovită (durere, tumefacţie, sensibilitate) la articulaţiile afectate clinic la momentul evaluării, indiferent de tratament.*

*Abrevieri: FR - factor reumatoid, CCP - cyclic citrullinated peptides, PR - poliartrită reumatoidă, PCR - proteina C reactivă, RCC - radiocubitocarpiene, VSH - viteza de sedimentare a hematiilor.*

*Obiectivul terapeutic urmărit este obţinerea:*

*- remisiunii bolii, ori de câte ori este posibil (cel mai frecvent în formele de boală depistate timpuriu, cu iniţierea precoce a tratamentului);*

*- activităţii joase a bolii (LDA), la cazurile la care nu se poate obţine remisiunea (cel mai frecvent în formele constituite de boală).*

*Cele mai utilizate terapii remisive sintetice convenţionale sunt reprezentate de:*

*- metotrexat - conform EULAR reprezintă medicaţia remisivă sintetică convenţională de primă alegere, cu excepţia cazurilor când există contraindicaţii majore, în doza de întreţinere uzuală: 20 mg/săptămână (în funcţie de toleranţă), de regulă oral. Pentru creşterea toleranţei, asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (sc sau im) a MTX trebuie luată în calcul pentru creşterea biodisponibilităţii şi reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă şi antiemetice: ondansetron sau granisetron);*

*- leflunomid - utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienţii nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacţii adverse la metotrexat, în doza uzuală de 20 mg/zi;*

*- sulfasalazina - utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienţii nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacţii adverse la alte remisive sintetice, doza de întreţinere uzuală minim 2 g/zi, crescută la nevoie până la 3 g/zi (funcţie de toleranţă);*

*- hidroxiclorochina - utilizat de obicei în asociere cu alte remisive sintetice convenţionale majore (de exemplu: metotrexat, leflunomid, sulfasalazină), din cauza eficacităţii relative mai mici, utilizarea sa, ca a doua opţiune de remisiv sintetic, în afara metotrexat, nu este considerată suficientă pentru indicaţia de terapie biologică, doza uzuală de 400 mg/zi;*

*- următoarele 2 preparate remisive sintetice convenţionale au în prezent, conform EULAR, indicaţie foarte limitată în PR, rezervată doar formelor nonresponsive, care nu au răspuns la nicio altă terapie sintetică sau biologică sau care au dezvoltat reacţii adverse la alte remisive sintetice sau biologice, fiind utilizate doar în situaţii excepţionale:*

*- ciclosporina A, în doză uzuală de 3 - 5 mg/kgc/zi;*

*- azathioprina, în doză uzuală de 100 mg/zi.*

*În funcţie de particularităţile cazului tratat şi de gradul de activitate al bolii, medicul curant formulează schema de tratament şi indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere, iar asocierea trebuie de obicei să includă metotrexat.*

*Glucocorticoizii în doze mici (</= 7,5 mg/zi) trebuie avuţi în vedere ca parte a strategiei terapeutice iniţiale (în asociere cu unul sau mai multe remisive sintetice convenţionale), însă tratamentul trebuie redus şi oprit cât mai rapid posibil.*

***Evaluarea activităţii bolii***

*Evaluarea activităţii bolii este obligatorie pentru alegerea schemei terapeutice şi evaluarea gradului de răspuns la tratament; se face prin calcularea unui indice cumulativ numit scorul activităţii bolii (DAS28).*

*Indicele cumulativ DAS28 cu 4 variabile include:*

*- NAD: numărul articulaţiilor dureroase;*

*- NAT: numărul articulaţiilor tumefiate;*

*- VAS: scală analogă vizuală (mm) pentru evaluarea globală a activităţii bolii, de către pacient;*

*- VSH (la 1 h) sau PCR cantitativ.*

*În evaluarea semnificaţiei DAS28 se ţine cont de următoarele definiţii:*

*- DAS28 </= 2,6 = remisiune;*

*- DAS28 > 2,6 şi </= 3,2 = activitate scăzută a bolii (LDA);*

*- DAS28 > 3,2 şi < 5,1 = activitate moderată a bolii (MDA);*

*- DAS28 >/= 5,1 = activitate ridicată a bolii (HDA).*

*Pentru aprecierea răspunsului la tratament se vor folosi criteriile de răspuns EULAR, utilizând DAS28 (Tabel 2):*

***Tabel*** *2. Criteriile EULAR de răspuns la tratament a PR folosind DAS28*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

***scăderea DAS28***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

***nivel DAS atins*** *| > 1,2 | 0,6 - 1,2 | < 0,6 |*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| DAS28 < 3,2 | răspuns bun | răspuns moderat | fără răspuns |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 3,2 </= DAS28 </= 5,1 | răspuns moderat | răspuns moderat | fără răspuns |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| DAS28 > 5,1 | răspuns moderat | fără răspuns | fără răspuns |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Evoluţia bolii va fi strâns monitorizată, clinic şi biologic (lunar sau cel puţin o dată la fiecare 3 - 6 luni), iar medicul curant va adapta şi modifica schema de tratament, utilizând DAS28 ca indicator global de evoluţie al afecţiunii, ţinta terapeutică fiind obţinerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Nu este recomandată utilizarea de parametri individuali (clinici sau biologici) pentru a aprecia evoluţia bolii sub tratament, aplicarea indicilor compoziţi fiind întotdeauna superioară. Dacă nu se obţine nicio îmbunătăţire în interval de cel mult 3 luni de la iniţierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie ajustată, ca preparate, doze ori scheme terapeutice.*

*Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate încadra cazul ca având lipsă de răspuns sau răspuns parţial la tratamentul remisiv sintetic convenţional, situaţie în care se poate indica utilizarea terapiilor biologice.*

*Pacienţii cu PR activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului remisiv sintetic convenţional, necesită utilizarea de tratament biologic.*

*În vederea iniţierii unei terapii biologice, medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate ai bolii, între care următorii sunt obligatorii:*

*- numărul de articulaţii dureroase (NAD);*

*- numărul de articulaţii tumefiate (NAT);*

*- redoarea matinală (în minute);*

*- scala analogă vizuală (VAS în milimetri) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient;*

*- VSH (la 1 oră);*

*- PCR (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative), determinarea este obligatorie, chiar dacă nu este folosită la calculul DAS28.*

*Datele medicale ale pacientului vor fi introduse în aplicaţia informatică numită Registrul Român de Boli Reumatice (RRBR).*

***Criterii de includere a pacienţilor cu poliartrită reumatoidă în tratamentul cu agenţi biologici infliximabum (original şi biosimilar), etanerceptum (original şi biosimilar), adalimumabum, golimumabum, certolizumabum, rituximabum, tocilizumabum, abataceptum***

*Pentru includerea unui pacient cu PR în terapia biologică este necesară îndeplinirea simultană a următoarelor 4 criterii:*

*1. Diagnostic cert de PR conform criteriilor ACR/EULAR (2010);*

*2. a) Pacienţi cu poliartrită reumatoidă severă, cu activitate ridicată a bolii (DAS > 5,1), în pofida tratamentului administrat;*

*2. b) Pacienţi cu poliartrită reumatoidă precoce (< 2 ani de la debut), cu activitate medie a bolii (DAS28 > 3,2) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezenţa a cel puţin 5 factori de prognostic nefavorabil (conform criteriilor prezentate la pct. I). Pentru oricare categorie 2.a) şi 2.b), pacienţii trebuie să prezinte cel puţin:*

*- 5 sau mai multe articulaţii cu sinovită activă (articulaţii dureroase şi tumefiate);*

*- şi 2 din următoarele 3 criterii:*

*- redoare matinală peste 60 de minute;*

*- VSH > 28 mm la o oră (respectiv peste 50 mm/h pentru pct. 2b);*

*- proteina C reactivă > de 3 ori (respectiv de 5 ori pentru pct. 2b) limita superioară a valorilor normale.*

*Indicele DAS28 se calculează conform practicii uzuale (automat în cazul utilizării aplicaţiei on-line Registrul Român de Boli Reumatice) în varianta cu 4 variabile (NAD, NAT, VAS, VSH sau CRP). Medicul curant poate alege să calculeze DAS28 cu oricare dintre cei doi reactanţi de fază acută, va ţine însă cont că pentru toate evaluările ulterioare va trebui să utilizeze acelaşi parametru care a fost folosit la prima evaluare.*

*3. Cazuri de PR care nu au răspuns la terapia remisivă sintetică convenţională, corect administrată (atât ca doze, cât şi ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puţin 2 terapii remisive sintetice, cu durata de minimum 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepţia cazurilor cu contraindicaţie majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament, corespunzător documentate). Pentru categoria de pacienţi cu PR precoce (< 2 ani de la debut), cu activitate medie a bolii (DAS > 3,2) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezenţa a cel puţin 5 factori de prognostic nefavorabil, este necesară utilizarea unei singure terapii remisive sintetice, cu durata de minimum 12 săptămâni, de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepţia cazurilor cu contraindicaţie majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament, corespunzător documentate).*

*4. Absenţa contraindicaţiilor recunoscute pentru terapiile biologice.*

*Definirea unui caz ca având lipsă de răspuns sau răspuns parţial la terapia remisivă sintetică convenţională se face prin persistenţa criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă uzual recomandată şi tolerată din preparatul remisiv respectiv. Pentru a fi relevante, evaluările (clinice şi de laborator) privind activitatea bolii, precum şi cele pentru excluderea contraindicaţiilor de terapie biologică vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăşi de regulă 4 săptămâni).*

***Screeningul necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice***

*1. Tuberculoza*

*Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu poliartrită reumatoidă de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile riscului epidemiologic mare al acestei populaţii. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară şi teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienţii testaţi pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) >/= 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniţia după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienţii care au avut teste iniţiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de un an (la reevaluare se va folosi acelaşi test care a fost folosit iniţial).*

*Pentru detalii legate de definirea pacienţilor cu risc crescut şi a conduitei de urmat, precum şi a situaţiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie.*

*2. Hepatitele virale*

*Ţinând cont de riscul crescut al reactivării infecţiilor cu virusuri hepatitice B şi C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea iniţierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecţiilor cronice cu virusurile hepatitice B şi C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitaţi alături de transaminaze înainte de iniţierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.*

*Decizia de iniţiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică şi virusologică) a pacientului şi va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a PR poate fi iniţiată, precum şi schema de monitorizare a siguranţei hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru infecţiile cronice cu virusuri hepatitice B şi C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.*

*Pentru detalii legate de managementul infecţiei cu virusuri hepatitice la pacienţii cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al PR elaborat de Societatea Română de Reumatologie şi protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătăţii şi Casa Naţională de Asigurări de Sănătate.*

***Scheme terapeutice în tratamentul cu agenţi biologici***

*Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca primă soluţie terapeutică biologică oricare dintre următoarele (fără a se acorda preferinţă sau prioritate unei clase):*

*- inhibitori TNF (listaţi în ordine alfabetică: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar);*

*- abatacept;*

*- tocilizumab;*

*- în anumite circumstanţe (detaliate ulterior), rituximab.*

*Tratamentul biologic iniţiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) şi nu dezvoltă reacţii adverse care să impună oprirea terapiei. Evaluarea răspunsului la tratament se face de regulă la fiecare 24 săptămâni de tratament.*

*De regulă, orice terapie biologică (inclusiv tocilizumabum) se recomandă a fi administrată asociat cu un remisiv sintetic convenţional (de regulă unul singur, cel mai frecvent utilizat fiind MTX, pentru care se recomandă o doză minimă de 10 mg/săptămână), care este menţinut şi după iniţierea biologicului. În cazul în care din motive obiective, documentate corespunzător, nu este posibilă utilizarea concomitentă a niciunui remisiv sintetic convenţional, se recomandă utilizarea preferenţială de Tocilizumab. De menţionat că în conformitate cu RCP aprobat, următoarele terapii biologice pot fi utilizate, în situaţii speciale ce trebuie documentate, în monoterapie: adalimumabum, certolizumabum, etanerceptum original sau biosimilar.*

*Evaluarea răspunsului la tratament este apreciat prin urmărirea următorilor parametri clinici şi de laborator:*

*- numărul de articulaţii dureroase (NAD);*

*- numărul de articulaţii tumefiate (NAT);*

*- scala analogă vizuală (VAS în milimetri) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient;*

*- VSH (la 1 oră);*

*- PCR (cantitativ), a cărui determinare este obligatorie, chiar dacă nu este folosit la calculul DAS28;*

*- indicele cumulativ DAS28 cu 4 variabile (NAD, NAT, VAS şi nivel VSH sau CRP).*

*Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice şi de laborator) privind activitatea bolii, precum şi cele pentru identificarea unor potenţiale reacţii adverse vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăşi de regulă 4 săptămâni). În conformitate cu recomandările EULAR şi principiile strategiei terapeutice "treat to target (T2T)" obiectivul terapeutic este reprezentat de obţinerea remisiunii, iar în cazurile în care aceasta nu este posibilă, de obţinerea unei activităţi joase a bolii.*

***Continuarea tratamentului:***

*În cazul pacienţilor în curs de tratament biologic (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii iniţiate în străinătate sau alte situaţii justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat şi poate continua tratamentul cu condiţia atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii sau cel puţin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS28 mai mică de 2,6 şi respectiv 3,2). Până la atingerea ţintei terapeutice se va evalua folosind criteriul de răspuns bun EULAR, respectiv o scădere a DAS28 de minimum 1,2 faţă de evaluarea precedentă.*

*Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate recomanda continuarea sau schimbarea tratamentului administrat. Schimbarea terapiei biologice: la pacienţii având lipsă de răspuns sau răspuns moderat (vezi Tabel 2) la primul tratament biologic administrat sau care au dezvoltat o reacţie adversă documentată care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice, putând alege, conform recomandărilor EULAR, între oricare dintre următoarele opţiuni (listate în ordine alfabetică):*

*- un alt inhibitor TNFα (pe care pacientul nu l-a mai încercat) (listaţi în ordine alfabetică: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar), cu menţiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după un produs original care nu a fost eficient sau a produs o reacţie adversă (inversul afirmaţiei fiind şi el corect) (conform recomandărilor EULAR este în mod explicit permisă utilizarea unui al doilea inhibitor de TNFα după eşecul primului);*

*- abatacept;*

*- rituximab;*

*- tocilizumab.*

*În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariţia unei reacţii adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 24 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate.*

*Acelaşi protocol de modificare a schemei de tratament se repetă ori de câte ori este nevoie, respectiv pacientul nu mai răspunde la terapie sau dezvoltă o reacţie adversă care să impună oprirea terapiei. În cazul pacienţilor care au răspuns la tratament, dar la care se înregistrează o pierdere a răspunsului, exprimată într-o creştere a DAS28 mai mare de 1,2 între 2 evaluări succesive, cu condiţia trecerii într-un grad mai mare de activitate (de exemplu de la remisiune la LDA) sau de la LDA la MDA, se recomandă ajustarea schemei de tratament administrate (prin modificarea dozelor, frecvenţei de administrare, preparatelor utilizate sau terapiilor asociate).*

*A. Clasa blocanţilor de TNFα: adalimumabum, certolizumabum, etanerceptum (original şi biosimilar), golimumabum, infliximabum (original şi biosimilar)*

*1. Adalimumabum: se utilizează în doze de 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.*

*2. Certolizumabum: se utilizează în doze de 200 mg x 2, injectabil subcutanat la 0, 2, 4 săptămâni, apoi 200 mg subcutanat la 2 săptămâni. Atunci când este obţinut răspunsul clinic, poate fi luată în considerare o doză de menţinere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.*

*3. Etanerceptum (original şi biosimilar): se utilizează în doze de 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează asociat cu metotrexat, în doza maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.*

*4. Golimumabum: se utilizează în doze de 50 mg o dată pe lună, injectabil subcutanat în aceeaşi dată a lunii. La pacienţii cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg, se poate folosi doza de 100 mg injectabil subcutanat lunar în aceeaşi dată a lunii. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.*

*5. Infliximabum (original şi biosimilar): se utilizează în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), în doze de 3 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 şi apoi la 2 şi 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional. În caz de răspuns insuficient se poate creşte treptat doza de infliximabum până la 7,5 mg/kgc sau se poate reduce intervalul dintre administrări până la 6 săptămâni.*

*B. Clasa blocanţilor co-stimulării limfocitelor T - abataceptum: se utilizează în doză de 125 mg săptămânal sub formă de injecţie subcutanată, indiferent de greutatea corporală. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.*

*C. Blocanţi ai receptorului pentru IL-6 - tocilizumabum: se administrează în perfuzie intravenoasă (timp de o oră), la interval de 4 săptămâni în doză de 8 mg/kg (fără a se depăşi doza totală de 800 mg/PEV). Pentru situaţiile de reacţii adverse care nu impun întreruperea tratamentului, doza se scade la 4 mg/kg. Pentru administrarea dozei adecvate se vor folosi atât flacoanele concentrat pentru soluţie perfuzabilă de 200 sau 400 mg/flacon, cât şi cele de 80 mg/flacon. În funcţie de greutatea pacientului, reconstituirea dozei standard se realizează în felul următor:*

*- 50 kg - 1 flacon de 400 mg*

*- 51 - 61 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 80 mg*

*- 62 - 65 kg - 1 flacon de 200 mg + 4 flacoane de 80 mg*

*- 66 - 70 kg - 1 flacon de 400 mg + 2 flacoane de 80 mg*

*- 71 - 75 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg*

*- 76 - 80 kg - 1 flacon de 400 mg + 3 flacoane de 80 mg*

*- 81 - 84 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg + 1 flacon de 80 mg*

*- 85 - 90 kg - 1 flacon de 400 mg + 4 flacoane de 80 mg*

*- 91 - 94 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg + 2 flacoane de 80 mg*

*- > 95 kg - 2 flacoane de 400 mg*

*Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional. Tocilizumab poate fi administrat ca monoterapie în cazul intoleranţei la remisivele sintetice convenţionale sau unde continuarea tratamentului cu acestea nu este adecvată.*

*D. Terapia cu anticorpi anti-CD 20: rituximabum*

*Tratamentul cu rituximab este de regulă o terapie biologică de linia a doua, fiind indicat în prezenţa cumulativă a două criterii:*

*- pacienţi cu PR activă (DAS28 > 3,2) şi*

*- având lipsă de răspuns sau răspuns moderat sau intoleranţă la unul sau mai mulţi agenţi biologici (incluzând cel puţin un blocant de TNFα), apreciat după criteriile de evaluare la tratament mai sus-descrise.*

*În situaţii particulare menţionate mai jos, rituximab poate fi folosit ca terapie biologică de linia I după eşecul terapiilor remisive sintetice convenţionale (situaţie în care se aplică criteriile de activitate a bolii de la prima soluţie terapeutică biologică):*

*- istoric de limfom;*

*- tuberculoză latentă, cu contraindicaţie specifică pentru chimioprofilaxie;*

*- antecedente recente de neoplazie;*

*- istoric de afecţiuni demielinizante.*

*Rituximab se administrează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care rituximab nu poate fi asociat cu metotrexat, medicul curant va indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic.*

*O serie de tratament cu rituximab constă în două perfuzii intravenoase de 1000 mg fiecare, administrate la două săptămâni interval. Premedicaţia cu antipiretice (exemplu: paracetamol), antihistaminice (exemplu: difenhidramină) şi 100 mg metilprednisolon (cu 30 minute înaintea administrării de rituximab) este obligatorie.*

*Evaluarea răspunsului la tratamentul cu rituximab se face la 24 de săptămâni de la seria precedentă de tratament cu rituximab. Astfel, la 24 de săptămâni de la primul ciclu de tratament dacă pacientul este considerat ca având răspuns EULAR bun, continuă tratamentul până atinge obiectivul terapeutic, respectiv obţinerea remisiunii sau cel puţin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS28 mai mică de 2,6 şi, respectiv, 3,2). Până la atingerea ţintei terapeutice se va evalua folosind criteriul de răspuns bun EULAR, respectiv o scădere a DAS28 de minimum 1,2 faţă de evaluarea precedentă.*

*Repetarea tratamentului se va face după cel puţin 24 săptămâni de la ciclul de tratament precedent, doar la responderi, şi numai la momentul în care sunt îndeplinite una din următoarele condiţii de activitate a bolii:*

*- există o boală activă reziduală (DAS 28 >/= 3,2); sau*

*- se produce o reactivare a bolii cu creşterea DAS28 cu >/= 1,2, cu condiţia trecerii bolii la nivelul superior de activitate (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA).*

***Atitudinea la pacienţii cu PR aflaţi în remisiune persistentă***

*Ţinta terapeutică finală este reprezentată de remisiunea bolii, pentru evaluarea posibilităţii de reducere treptată a terapiei administrate se utilizează o definiţie a remisiunii stringente care a fost validată de ACR şi EULAR, care poate fi aplicată în două variante:*

*A. Definiţia bazată pe analiza Booleană: în orice moment, pacientul trebuie să satisfacă toate condiţiile de mai jos:*

*\* numărul articulaţiilor dureroase </= 1*

*\* numărul articulaţiilor tumefiate </= 1*

*\* proteina C reactivă </= 1 mg/dl*

*\* aprecierea globală de către pacient </= 1 (pe o scală de la 0 la 10)*

*B. Definiţia bazată pe indicele compozit: în orice moment, pacientul trebuie să aibă un scor al indicelui simplificat de activitate a bolii (SDAI) </= 3,3, definit conform formulei SDAI = NAD28 + NAT28 + evaluarea globală a pacientului pe o scală (0 - 10) + evaluarea globală a medicului pe o scală (0 - 10) + CRP (mg/dL)*

*În conformitate cu recomandările EULAR şi ţinând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienţii aflaţi în remisiune persistentă, definită conform criteriilor ACR/EULAR 2011 (vezi mai sus), la două evaluări succesive (la minimum 6 luni interval între evaluări), să se ia în considerare, de comun acord cu pacientul, reducerea treptată a administrării tratamentului biologic, în condiţiile menţinerii neschimbate a terapiei remisive sintetice convenţionale asociate. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluţia pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema iniţială în cazul unui puseu evolutiv de boală, după discutarea propunerii de reducere a dozei de biologic cu pacientul şi semnarea unui consimţământ informat.*

*O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic se face după cum urmează:*

*- abataceptum: 125 mg - se creşte intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la două săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.*

*- adalimumabum: 40 mg - se creşte intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.*

*- certolizumabum: se creşte intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obţinută cu 400 mg o dată la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg la 2 săptămâni, se creşte intervalul la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 4 săptămâni.*

*- etanerceptum (original şi biosimilar): pentru doza de 50 mg/săpt. se creşte intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile pentru 6 luni, apoi 25 mg/săpt., cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.*

*- golimumabum: 50 mg - se creşte intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.*

*- infliximabum (original sau biosimilar): utilizat în doza care a indus remisiunea, se creşte intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic, cu grija de a nu depăşi 16 săptămâni între administrări.*

*- rituximabum: 1.000 mg x 2, readministrare doar în cazul reluării activităţii bolii (creşterea DAS28 cu peste 1.2, cu trecerea într-o categorie superioară de activitate a bolii (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA) sau existenţa unei boli cu activitate reziduală (DAS28 peste 3,2).*

*- tocilizumabum: 8 mg/kg - se creşte intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la două luni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.*

***Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul cu terapii biologice sau contraindicaţii pentru acestea:***

*1. criterii valabile pentru toate medicamentele biologice:*

*1.1. pacienţi cu infecţii severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste sau orice alte infecţii considerate semnificative în opinia medicului curant;*

*1.2. tratamentul biologic este contraindicat la pacienţii cu infecţii active cu VHB şi utilizat cu prudenţă la cei cu infecţie cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situaţii de infecţie virală B sau C decizia de iniţiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecţionist sau gastroenterolog;*

*1.3. antecedente de hipersensibilitate la abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), rituximab, tocilizumab, la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;*

*1.4. sarcina/alăptarea; la pacienţii de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepţiei împreună cu medicul curant şi medicul de obstetrică-ginecologie;*

*1.5. pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă;*

*1.6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;*

*1.7. afecţiuni maligne prezente sau afecţiuni maligne în antecedente, fără avizul oncologic;*

*1.8. orice contraindicaţii recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP fiecărui produs;*

*1.9. lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament;*

*1.10. pierderea calităţii de asigurat;*

*1.11. în cazul non-aderenţei majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia şi oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.*

*2. criterii particulare:*

*2.1. pentru infliximab original sau biosimilar: readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;*

*2.2. pentru agenţii anti-TNFα (cu excepţia etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului) şi rituximab: pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);*

*2.3. pentru agenţii anti-TNFα (cu excepţia etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului): pacienţi cu lupus sau sindroame lupus-like.*

***III. Prescriptori***

*Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, cu modificările şi completările ulterioare, va completa o foaie de observaţie/fişă medicală care va conţine evaluările clinice şi de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicaţia informatică Registrul Român de Boli Reumatice.*

*Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la iniţierea terapiei, cât şi pe parcursul evoluţiei bolii sub tratament:*

*- informaţii demografice şi generale despre pacient;*

*- diagnosticul cert de PR, confirmat conform criteriilor ACR/EULAR (2010);*

*- istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data iniţierii şi data opririi tratamentului, evoluţie sub tratament), prezenţa manifestărilor sistemice sau nonarticulare;*

*- antecedente semnificative şi comorbidităţi;*

*- starea clinică actuală (NAD, NAT, redoare matinală, VAS, deficite funcţionale);*

*- nivelul reactanţilor de fază acută (VSH, CRP cantitativ);*

*- rezultatele screening-ului pentru TB (inclusiv rezultat test Quantiferon), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;*

*- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B şi C, avizul medicului gastroenterolog sau infecţionist în cazul unui rezultat pozitiv;*

*- alte teste de laborator relevante;*

*- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic/echografic), opţional, acolo unde este aplicabil;*

*- justificarea recomandării tratamentului cu agenţi biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);*

*- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internaţională şi denumirea comercială, precizând doza şi schema terapeutică;*

*- nivelul indicilor compoziţi: DAS28 şi după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/remisiune stringentă;*

*- apariţia şi evoluţia în caz reacţii adverse post-terapeutice, complicaţii, comorbidităţi.*

*Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient este completată direct de pacient pe fişă, acesta semnând şi datând personal.*

*Pentru iniţierea terapiei biologice se recomandă obţinerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii şi necesitatea instituirii tratamentului biologic.*

*Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii, justificând indicaţia de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât şi limitele şi riscurile potenţiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate şi scheme terapeutice), precum şi monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declaraţie de consimţământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internaţională şi numele comercial al preparatului recomandat şi va fi semnată şi datată personal de către pacient. Consimţământul este obligatoriu la iniţierea tratamentului biologic, precum şi pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internaţională sau preparat comercial, doza sau frecvenţa de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat.*

**#M3**

***PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN PSORIAZIS - AGENŢI (L044L)***

*PSORIAZIS CRONIC ÎN PLĂCI ŞI PLACARDE*

*(formă medie sau severă)*

*Tratamentul cu medicamente biologice*

*Psoriazis. Generalităţi*

***Psoriazisul (PSO) este o afecţiune cutanată cronică, determinată genetic, a cărei frecvenţă în populaţia generală este de 1 - 2%.***

*Psoriazis - clasificare*

*Clasificarea severităţii psoriazisului are în vedere indicatori clinici (suprafaţa tegumentului afectat de psoriazis) dar şi elemente referitoare la calitatea vieţii pacientului (scorul DLQI - vezi anexa 1). Pentru calculul suprafeţei tegumentare afectate se consideră că suprafaţa unei palme a pacientului reprezintă 1% din suprafaţa sa corporală (S corp).*

*• PSO cu afectare uşoară - afectare sub 2% din S corp*

*• PSO cu afectare medie*

*- afectare 2 - 10% din S corp*

*sau*

*- DLQI > 10*

*sau*

*- rezistenţă terapeutică*

*• PSO cu afectare severă - afectare peste 10% din S corp*

*Psoriazis - cuantificare rezultate terapeutice obţinute*

*Aprecierea evoluţiei psoriazisului vulgar este realizată prin calcularea scorului PASI.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| | cap | trunchi | m. superioare | m. inferioare |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Eritem | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Induraţie | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Descuamare | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| subtotal parţial | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| factorul A | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| factor corecţie | 0,1 x | 0,3 x | 0,2 x | 0,4 x |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| subtotal | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***PASI*** *| | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*leziuni fără marcate*

*E eritem 0 1 2 3 4*

*I induraţie 0 1 2 3 4*

*D descuamare 0 1 2 3 4*

*factorul A corespunzător ariei afectate*

***1*** *pentru 10%*

***2*** *pentru 10 - 30%*

***3*** *pentru 30 - 50%*

***4*** *pentru 50 - 70%*

***5*** *pentru 70 - 90%*

***6*** *pentru 90 - 100%*

*Tratamentul pacienţilor cu psoriazis*

*Nu există tratament curativ pentru psoriazis. Toate medicamentele folosite în prezent realizează tratament supresiv, inducând remisiunea leziunilor sau reducându-le manifestările clinice până la pragul de torelabilitate al pacientului. Psoriazisul este o afecţiune cu evoluţie cronică, odată declanşată afecţiunea bolnavul se va confrunta cu ea toată viaţa. Tratamentul pacientului este realizat pe o perioadă lungă de timp. Apariţia puseelor evolutive nu este previzibilă şi nu poate fi prevenită prin administrarea unei terapii topice.*

*Medicaţia utilizată în psoriazis trebuie să fie eficientă şi sigură în administrarea pe termen lung. Terapia topică cu preparate combinate constituie o modalitate modernă de tratament a psoriazisului vulgar. Eficienţa acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii internaţionale (de exemplu terapia cu calcipotriol/betametazonă, acid salicilic/mometazonă, acid salicilic/betametazonă) iar continuarea terapiei în ambulator cu medicamente similare asigură succesul terapeutic (de exemplu terapia cu calcipotriol, mometazonă, metilprednisolon, fluticazonă, hidrocortizon butirat). Acest tip de tratament este disponibil asiguraţilor potrivit legislaţiei în vigoare. Tratamentul psoriazisului cu raze ultraviolete şi-a dovedit pe deplin eficacitatea. Numeroase secţii de dermatologie din ţară având în dotare astfel de dispozitive. Accesul pacienţilor la o cură completă de PUVA-terapie necesită pe de o parte disponibilitatea medicaţiei (8-metoxi psoralen) iar pe de altă parte posibilitatea continuării din ambulator a terapiei iniţiate pe durata spitalizării. Terapia sistemică cu retinoizi (acitretin) induce rapid remisiunea leziunilor de psoriazis exudativ iar administrarea de etanercept, infliximab sau adalimumab induce remisiuni de lungă durată pacienţilor cu forme moderate sau severe de psoriazis (vezi anexa 2).*

*Terapiile biologice disponibile în România*

*Adalimumab - este un anticorp monoclonal uman recombinant exprimat pe celulele ovariene de hamster chinezesc. Doza recomandată de Adalimumab pentru pacienţii adulţi este o doză iniţială de 80 mg administrată subcutanat, urmată după o săptămână de la doza iniţială, de o doză de 40 mg administrată subcutanat la două săptămâni.*

*Etanercept - este o proteină de fuziune formată prin cuplarea receptorului uman p75 al factorului de necroză tumorală cu un fragment Fc, obţinută prin tehnologie de recombinare ADN.*

*Doza recomandată la adulţii cu psoriazis în plăci, cronic, moderat sau sever, este de 25 mg Enbrel administrată de 2 ori pe săptămână sau de 50 mg, administrată o dată pe săptămână. În mod alternativ, poate fi utilizată o doză de 50 mg, administrată de 2 ori pe săptămână, timp de maximum 12 săptămâni, urmată, dacă este necesar, de o doză de 25 mg administrată de 2 ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. Tratamentul cu Enbrel trebuie continuat până la remisia bolii, timp de maximum 24 săptămâni. Tratamentul continuu, timp de peste 24 săptămâni, poate fi adecvat pentru unii pacienţi adulţi. Tratamentul va fi întrerupt la pacienţii care nu prezintă nici un răspuns după 12 săptămâni de tratament. În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu Enbrel, trebuie să fie respectate îndrumările de mai sus privind durata tratamentului. Se va administra o doză de 25 mg de 2 ori pe săptămână sau de 50 mg o dată pe săptămână.*

*În studiile deschise pe termen lung (până la 34 luni) în care Enbrel a fost administrat fără întrerupere, răspunsurile clinice au fost constante şi siguranţa a fost comparabilă cu studiile pe termen scurt.*

*O analiză a datelor studiilor clinice nu a evidenţiat caracteristici ale bolii subiacente care ar putea permite medicilor clinicieni să selecteze cea mai adecvată opţiune de dozaj (intermitent sau continuu). Prin urmare, alegerea tratamentului intermitent sau continuu trebuie să aibă la bază decizia medicului şi necesităţile individuale ale pacientului.*

*Doza recomandată la copii şi adolescenţii (vârsta peste 8 ani), cu psoriazis în plăci, cronic sever, este de 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg), o dată pe săptămână timp de cel mult 24 de săptămâni. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul pacienţilor care nu prezintă nici un răspuns după 12 săptămâni. În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu Enbrel, trebuie să fie respectate îndrumările de mai sus privind durata tratamentului. Doza trebuie să fie de 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg), o dată pe săptămână (vezi anexa 4 şi 5).*

*Infliximab - este un anticorp monoclonal chimeric uman-murin.*

*Doza recomandată este de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, timp de 2 ore, urmată de perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg la intervale de 2 şi 6 săptămâni după prima perfuzie şi apoi la fiecare 8 săptămâni. Dacă pacientul nu prezintă răspuns terapeutic după 14 săptămâni (adică după administrarea a 4 doze), nu trebuie continuat tratamentul cu infliximab.*

***Criterii de includere în tratament pentru pacienţii adulţi (peste 18 ani):***

*Criterii de eligibilitate ale pacienţilor pentru tratamentul cu agenţi biologici:*

*- pacientul suferă de psoriazis în plăci moderat sau sever*

*şi*

*- pacientul îndeplineşte criteriile clinice*

*- psoriazis în plăci moderat sau sever de peste 6 luni*

*- eşec la tratamentul sistemic standard administrat anterior timp de minim 6 luni (methrotexat şi/sau retinoizi şi/sau ciclosporina şi/sau PUVA) sau intoleranţă, respectiv contraindicaţie pentru astfel de terapii*

*şi*

*- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică*

*şi*

*- îndeplinirea a cel puţin unul din următoarele criterii:*

*- să dezvolte sau să fie la un risc foarte înalt să dezvolte toxicitate la terapiile folosite şi terapiile standard alternative nu pot fi folosite,*

*sau*

*- a devenit intolerant sau nu poate primi terapii standard sistemice (acitretin, methrotexat, ciclosporina, UVB, UVA, PUVA)*

*sau*

*- a devenit ne-responsiv la terapiile standard (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de sub 50% îmbunătăţire a scorului PASI şi sub 5 puncte îmbunătăţire a scorului DLQI, după cel puţin 6 luni de tratament la doze terapeutice:*

*- methrotexat 15 mg, max 25 - 30 mg, o singură doză săptămânal (oral, subcutan sau intramuscular),*

*- acitretin 25 - 50 mg zilnic*

*- ciclosporina 2 - 5 mg/kg zilnic*

*- UVB cu bandă îngustă sau psoralen fototerapie (pacient ne-responsiv, recădere rapidă, sau depăşirea dozei maxime recomandate); 150 - 200 cure pentru PUVA, 350 pentru UVB cu banda îngustă*

*sau*

*- are o boală ce nu poate fi controlată decât prin spitalizări repetate (minim 3 spitalizări/an)*

*sau*

*- are comorbidităţi care exclud folosirea terapiei sistemice (ca de exemplu methotrexatul)*

*sau*

*- pacientul suferă de o boală severă, instabilă, critică (cu excepţia psoriazisului eritrodermic sau pustulos).*

***Criterii de includere în tratament pentru copii şi adolescenţi (cu vârstă cuprinsă între 8 - 17 ani) - vezi anexa 4 şi 5***

*- diagnostic de psoriazis în plăci, cronic sever, de minim 6 luni*

*şi*

*- vârstă cuprinsă între 8 şi 17 ani*

*şi*

*- boala este controlată inadecvat prin alte tratamente sistemice sau fototerapie, sau pacienţii sunt intoleranţi la aceste tratamente administrate minim 6 luni:*

*a. retinoizi 0,5 - 1 mg/kg/zi*

*sau*

*b. methotrexat 0,2 - 0,7 mg/kg/săptămână*

*sau*

*c. ciclosporina 0,4 mg/kg/zi*

*sau*

*d. fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA (copii şi adolescenţi peste 12 ani)*

***Criterii de alegere a terapiei biologice***

*Nu există studii comparative privind eficacitatea terapiei cu adalimumab, etanercept sau infliximab. Alegerea agentului biologic se va face în funcţie de caracteristicile clinice ale bolii, de comorbidităţile pre-existente, de preferinţa pacientului, de preferinţa prescriptorului şi de facilităţile locale.*

***Consimţământul pacientului***

*Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile şi beneficiile terapiei biologice. Informaţii scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziţie timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declaraţia de consimţământ la iniţierea terapiei biologice sau la schimbarea unui biologic cu altul. În cazul unui pacient cu vârsta între 8 - 17 ani, declaraţia de consimţământ va fi semnată, conform legislaţiei în vigoare, de către părinţi sau tutori legali.*

*Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul cu agenţi biologici*

*Toţi pacienţii trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic şi investigaţiile cerute înainte de iniţierea terapiei biologice.*

*Se vor exclude:*

*1. pacienţi cu infecţii severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă (în cazul blocanţilor TNFα), infecţii oportuniste;*

*2. pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV) (în cazul blocanţilor TNFα);*

*3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab, la etanercept, la infliximab, la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;*

*4. readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni (în cazul infliximabum-ului);*

*5. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;*

*6. sarcina/alăptarea;*

*7. copii cu vârstă între 0 - 17 ani (cu excepţia terapiei cu etanercept care are indicaţie în psoriazisul în plăci cronic sever la copii şi adolescenţi cu vârsta peste 8 ani);*

*8. afecţiuni maligne sau premaligne, excluzând cancerul de piele non-melanom tratat adecvat, malignităţile diagnosticate şi tratate mai mult de 10 ani (în care probabilitatea vindecării este foarte mare);*

*9. demielinizare (în cazul blocanţilor TNFα);*

*10. orice contraindicaţii recunoscute ale blocanţilor de TNFα.*

*Contraindicaţii relative:*

*- PUVA-terapie peste 200 şedinţe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporină*

*- HIV pozitiv sau SIDA*

*- virusul hepatitei B sau C pozitiv (cu avizul medicului specialist gastroenterolog sau infecţionist).*

***Monitorizarea şi evaluarea pacienţilor***

*Pacientul trebuie evaluat la 3 luni pentru monitorizarea reacţiilor adverse, apoi la 6 luni de la iniţierea terapiei pentru evaluarea răspunsului terapeutic şi ulterior din 6 în 6 luni. Necesitatea monitorizării de laborator este mai puţin evidentă decât în cazul terapiei convenţionale. Aceste vizite regulate cu evaluarea statusului clinic al pacientului sunt esenţiale pentru detectarea cât mai rapidă a apariţiei unor efecte adverse sau infecţii.*

*Recomandări pentru pre-tratament şi monitorizare*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Pre-tratament | Monitorizare |*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Severitatea | PASI/DLQI | Da | la 3 luni, la 6 luni,|*

*| bolii | | | apoi din 6 în 6 luni |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Stare generală | Infecţii | Da | la 3 luni, la 6 luni,|*

*|(simptomatologie| malignităţi | da | apoi din 6 în 6 luni |*

*|şi examen | demielinizare | da pentru anti | |*

*|clinic) | insuficienţă | TNF | |*

*| | cardiacă | da pentru anti | |*

*| | | TNF | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Infecţie TBC | | Da | anual |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Teste de sânge | - HLG | Da | - |*

*| | | | la 3 luni, la 6 luni,|*

*| | | | apoi din 6 în 6 luni |*

*| | - creatinina, | da | |*

*| | ureea, | | |*

*| | electroliţi, | | |*

*| | funcţiile hepatice| | |*

*| | - hepatita B şi C,| - da (se va testa| |*

*| | HIV | la cei aflaţi la | |*

*| | | risc) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Urina | analiza urinii | da | - la 3 luni, la |*

*| | | | 6 luni, apoi din 6 |*

*| | | | în 6 luni |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Radiologie | RX | da | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Criterii de evaluare a răspunsului la tratament:***

*- evaluarea răspunsului la tratament se face la 6 luni.*

*Întreruperea tratamentului cu un biologic se poate face atunci când la 6 luni nu s-a obţinut un răspuns adecvat.*

*Răspunsul adecvat se defineşte prin:*

*- scăderea cu 50% a scorului PASI faţă de momentul iniţial*

*şi*

*- scăderea cu 5 puncte a scorului DLQI faţă de momentul iniţial.*

*Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată în cazul apariţiei unei reacţii adverse severe. Printre reacţiile adverse severe ce justifică întreruperea tratamentului amintim: malignităţile (excluzând cancerul de piele non-melanom), toxicitate la agenţii biologici, starea de graviditate (întrerupere temporară), infecţii intercurente severe (întrerupere temporară), operaţii chirurgicale (întrerupere temporară).*

***PROCEDURI DE APROBARE***

*Medicul specialist dermatolog:*

*- completează Fişa pacientului (anexa 2) care conţine date despre:*

*- Diagnosticul cert de psoriazis*

*- Istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluţie sub tratament, data iniţierii şi data opririi tratamentului)*

*- Recomandarea tratamentului cu agenţi biologici (cu respectarea criteriilor de includere)*

*- Starea clinică şi paraclinică a pacientului*

*- Scorurile PASI şi DLQI*

*Medicul curant care întocmeşte dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informaţiilor medicale furnizate, având obligaţia de a păstra copii după documentele sursă ale pacientului şi a le pune la dispoziţia Comisiei de specialitate la solicitarea acesteia. Va fi asigurat permanent caracterul confidenţial al informaţiei despre pacient. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declaraţie de consimţământ (anexată) privind tratamentul aplicat şi prelucrarea datelor sale medicale în scopuri ştiinţifice şi medicale.*

*Dosarul este depus la nivelul Caselor de Asigurări de Sănătate teritoriale de asigurat unde va fi înregistrat şi apoi înaintat Comisiei de experţi de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate prin poştă sau prin depunere la registratura generală a CNAS.*

*Comisia de experţi de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate, numită: COMISIA PENTRU APROBAREA TRATAMENTULUI PSORIAZISULUI CU AGENŢI BIOLOGICI evaluează şi aprobă dosarul în conformitate cu criteriile de includere/excludere, trimite aprobarea de tratament către Casa de Asigurări de Sănătate cu care medicul care a făcut recomandarea de tratament (ca furnizor de servicii medicale) se află în relaţie contractuală.*

*Aprobarea dosarului este necesară la iniţierea terapiei. La 3 luni de la iniţierea tratamentului se va face o reevaluare a dosarului pentru monitorizare, iar la 6 luni de la iniţierea terapiei şi ulterior din 6 în 6 luni se vor face reevaluări pentru a urmări apariţia/menţinerea răspunsului adecvat la tratament.*

*Medicul curant dermatolog pe baza recomandării aprobate de Comisia de specialitate de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate, prescrie medicamentul sub formă de reţetă fără contribuţie personală.*

*În sarcina exclusivă a medicului curant dermatolog cade urmărirea ulterioară a eficienţei şi toleranţei tratamentului (urmărind la fiecare control cel puţin datele prevăzute în fişa ulterioară şi condiţionând continuarea tratamentului).*

*Fişele de evaluare de monitorizare vor fi trimise Comisiei pentru aprobarea tratamentului psoriazisului cu agenţi biologici a C.N.A.S. la 3 luni şi la 6 luni de la iniţierea terapiei şi ulterior din 6 în 6 luni.*

*Pacientul prezintă prescripţia medicală la una dintre farmaciile care au contract cu Casa de asigurări de sănătate.*

***Scorul DLQI***

*Scorul DLQI - Dermatological Life Quality Index a fost elaborat de Prof. A. Finlay din Marea Britanie. Scorul DLQI poate fi utilizat pentru orice afecţiune cutanată.*

*Pacientul răspunde la cele 10 întrebări referindu-se la experienţa sa din ultima săptămână. Textul chestionarului este prezentat în anexa 1. Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:*

*- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului*

*- 1 pentru "puţin"*

*- 2 pentru "mult"*

*- 3 pentru "foarte mult" şi pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.*

*Se va obţine un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieţii pacientului este mai afectată de boală.*

*Interpretarea scorului:*

*0 - 1 = fără efect asupra calităţii vieţii pacientului*

*2 - 5 = efect scăzut asupra calităţii vieţii pacientului*

*6 - 10 = efect moderat asupra calităţii vieţii pacientului*

*11 - 20 = efect important asupra calităţii vieţii pacientului*

*21 - 30 = efect foarte important asupra calităţii vieţii pacientului.*

**#CIN**

***NOTĂ:***

*Prin art. I pct. 16 din Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 461/477/2010 (****#M3****) a fost modificat protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 109 cod (L044L). Actul modificator nu face nicio referire cu privire la conţinutul anexelor nr. 1 şi 2 la acest protocol.*

*Întrucât protocolul face trimiteri la cele două anexe, am păstrat pentru aceste anexe conţinutul din textul iniţial.*

*Pentru că o parte din informaţiile din anexa nr. 1 se regăsesc acum în textul propriu-zis al protocolului, am eliminat fragmentele redundante din anexa nr. 1. În urma acestor eliminări, anexa nr. 1 din textul actualizat conţine doar textul chestionarului, aşa cum prevede şi trimiterea către această anexă din textul propriu-zis al protocolului.*

**#B**

ANEXA 1

**Dermatology Life Quality Index**

Spital nr.: Data:

Nume: Diagnostic:

Adresa: Scor:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viaţa ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifaţi câte o căsuţă pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult aţi simţit **senzaţii de mâncărime**, **înţepături**, **dureri sau rană** la nivelul pielii?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât aţi fost **de jenat sau conştient** de boala datorită pielii dvs.?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dvs. de piele cu mersul la **cumpărături** sau cu **îngrijirea casei şi a grădinii**?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

4. În ultima săptămână, cât de mult a influenţat problema dvs de piele **alegerea hainelor** cu care v-aţi îmbrăcat?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

5. În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dvs. de piele **activităţile sociale** sau cele **de relaxare**?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dvs. să practicaţi un **sport**?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

7. În ultima săptămână v-a împiedicat pielea dvs. la **serviciu** sau **studiu**?

Da/Nu Nerelevant

Dacă **"nu"**, în ultima săptămâna cât de mult a fost pielea dvs. o problemă pentru serviciu sau studii?

Mult/Puţin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăţi cu **partenerul sau oricare din prietenii apropiaţi** sau **rude**?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. **dificultăţi sexuale**?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă **tratamentul pentru afecţiunea dvs.**, de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

Vă rugăm să verificaţi dacă aţi răspuns la toate întrebările. Vă mulţumesc. (c)AY Finlay. GK Khan, aprilie 1992.

ANEXA 2

**FIŞA DE EVALUARE INIŢIALĂ A PACIENŢILOR CU PSO ÎN VEDEREA TRATAMENTULUI CU AGENŢI BIOLOGICI**

**DATE GENERALE**

\_ \_

Nume, prenume: ............................ Sex: Feminin |\_| Masculin |\_|

\_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_

Data naşterii (zi/lună/an): |\_|\_|.|\_|\_|.|\_|\_|\_|\_|

\_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_

CNP: |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Adresă corespondenţă/telefon: ............................................

..........................................................................

\_ \_

Pacientul a semnat declaraţia de consimţământ DA |\_| NU |\_|

\_ \_

anexaţi un exemplar DA |\_| NU |\_|

Nume medic de familie + adresă corespondenţă: ............................

..........................................................................

**I. Co-morbidităţi:**

A prezentat pacientul următoarele boli

(bifaţi varianta corespunzătoare **la fiecare rubrică**, dacă răspunsul este **DA**, furnizaţi **detalii**):

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| | DA | NU | Data dg. | Tratament actual |

| | | | (lună/an)| |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Infecţii acute - descrieţi | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Infecţii recidivante/persistente | | | | |

| - descrieţi | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| TBC - dacă nu face tratament actual, | | | | |

| data ultimului tratament şi data | | | | |

| ultimei evaluări ftiziologice | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| HTA | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Boala ischemică coronariană/IM | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| ICC | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Tromboflebită profundă | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| AVC | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Epilepsie | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Boli demielinizante | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Astm bronşic | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| BPOC | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Ulcer gastro-duodenal | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Boli hepatice - descrieţi | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Boli renale - descrieţi | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Diabet zaharat - tratament cu: | | | | |

| \_ \_ \_ | | | | |

| dietă |\_| oral |\_| insulina |\_| | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Ulcere trofice | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Afecţiuni sanguine - descrieţi | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Reacţii (boli) alergice - descrieţi: | | | | |

| - locale | | | | |

| - generale | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Reacţii postperfuzionale - descrieţi | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Afecţiuni cutanate - descrieţi | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Neoplasme - descrieţi localizarea | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Spitalizări | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Intervenţii chirurgicale | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Alte boli semnificative | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**II. DIAGNOSTICUL + ISTORICUL PSO**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Diagnostic cert de PSO (anul) | Data debutului (anul) |

| \_ \_ \_ \_ | \_ \_ \_ \_ |

| |\_|\_|\_|\_|, ......... | |\_|\_|\_|\_|, ............ |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

Bifaţi şi luna în cazul unui diagnostic/debut sub 1 an.

**III. TERAPII STANDARD URMATE ANTERIOR**

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere şi de oprire pentru fiecare doză)

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Medicament | Doză | Data | Data | Obs. (motivul întreruperii, reacţii|

| | | începerii | opririi | adverse, ineficienţă etc.) |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

\* termenul de "reacţii adverse" se referă la **reacţii adverse majore**, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează în această categorie şi nu justifică întreruperea/modificarea terapiei.

**IV. TERAPII STANDARD SISTEMICE ACTUALE:**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| | Doza | Din data| Puteţi confirma că |

| | actuală | de | pacientul foloseşte|

| | | | continuu această |

| | | | doză? |

| | | | \_ \_ |

| | | | DA |\_| NU |\_| |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 2. În caz **de intoleranţă MAJORĂ/** | | | Puteţi confirma că |

| **CONFIRMATĂ** (**anexaţi documente** | | | pacientul foloseşte|

| **medicale**) la terapiile sistemice | | | continuu această |

| standard, furnizaţi detalii privitor| | | doză de terapie |

| la altă terapie actuală. | | | standard? |

| | | | \_ \_ |

| | | | DA |\_| NU |\_| |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE ALE PSO**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Medicament | Doză | Data | Data | Obs. (motivul întreruperii, reacţii|

| | | începerii | opririi | adverse, ineficienţă etc.) |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

\_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_

**VI. EVALUARE CLINICĂ** Data (zi, lună, an): |\_|\_|.|\_|\_|.|\_|\_|\_|\_|

Scor **PAŞI**:

Scor **DLQI**:

\_ \_ \_ \_ \_ \_

Greutate (kg): |\_|\_|\_| kg Talie (cm): |\_|\_|\_|

**VII. EVALUARE PARACLINICĂ**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| **Analiza** | **Data** | **Rezultat** | **Valori normale** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| VSH (la o oră) | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Hb | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Nr. leucocite | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Formulă leucocitară | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Trombocite | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Creatinină | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| TGO | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| TGP | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Ex. sumar urină | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| IDR la PPD (numai la iniţierea terapiei | | | |

| sau la nevoie) | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Radiografie pulmonară (numai la iniţierea | | | |

| terapiei sau la nevoie) | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Alte date de laborator semnificative | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

Precizaţi în cazul administrării subcutanate (pentru adalimumab, efalizumab sau etanercept, se notează regimul terapeutic, doza, interval adm.):

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Precizaţi în cazul administrării în perfuzie (pentru infliximab):

Tratamentul se face conform schemei clasice (0, 2, 6 şi apoi la fiecare 8 săptămâni)

\_ \_

DA |\_| NU |\_| - descrieţi: ..............................................

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Data PEV | | | | | | |

| (zi, lună, an) | | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Doza (nr. flacoane) | | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Data PEV | | | | | | |

| (zi, lună, an) | | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Doza (nr. flacoane) | | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Data PEV | | | | | | |

| (zi, lună, an) | | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Doza (nr. flacoane) | | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Reacţii adverse legate de terapia PSO (descrieţi toate RA apărute de la |

| completarea ultimei fişe de evaluare; prin reacţie adversă se înţelege orice |

| eveniment medical semnificativ, indiferent de relaţia de cauzalitate faţă de |

| boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puţin: dg., |

| descrierea pe scurt a RA, data apariţiei/rezolvării, tratamentul aplicat): |

| |

| |

| |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

Medic curant (dermatolog)

(Nume, locul de muncă, adresă corespondenţă, număr telefon şi fax)

..........................................................................

Data:

**NOTĂ:**

Fişa se completează citeţ, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare şi precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Fişele incomplete nu vor fi analizate.**

Completarea fişei se face la iniţierea terapiei, la 3 luni şi apoi în principiu la fiecare 6 luni (sau mai des la solicitarea Comisiei). Odată cu propunerea de iniţiere a terapiei, medicul curant semnatar al fişei îşi asumă responsabilitatea privind corectitudinea datelor furnizate şi acceptă să prezinte (la cererea Comisiei) documente medicale care să le justifice, de asemenea acceptă şi obligaţia de a administra corect terapia şi de a face monitorizarea corespunzătoare a pacientului, în vederea evaluării eficienţei şi siguranţei tratamentului.

La evaluările de control vor fi completate cu date suplimentare rubricile corespunzătoare privind evoluţia bolii, terapia administrată, eventualele reacţii adverse şi co-morbidităţi.

Se consideră implicită semnalarea oricăror reacţii adverse semnificative, precum şi efectuarea unei evaluări finale în cazul întreruperii terapiei (din orice motiv s-ar face aceasta).

După întreruperea terapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni, pentru toţi pacienţii care au fost supuşi tratamentului cu agenţi biologici. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fişe ambulator, analize medicale, etc.) la medicul curant semnatar al fişei pentru eventuala solicitare a acestuia de către Comisie.

ANEXA 2 (continuare)

**FIŞA DE EVALUARE ULTERIOARĂ A PACIENŢILOR CU PSO ÎN VEDEREA TRATAMENTULUI CU AGENŢI BIOLOGICI**

**DATE GENERALE**

\_ \_

Nume, prenume: ............................ Sex: Feminin |\_| Masculin |\_|

\_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_

Data naşterii (zi/lună/an): |\_|\_|.|\_|\_|.|\_|\_|\_|\_|

\_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_

CNP: |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Adresă corespondenţă/telefon: ............................................

..........................................................................

\_ \_

Pacientul a semnat declaraţia de consimţământ DA |\_| NU |\_|

\_ \_

anexaţi un exemplar DA |\_| NU |\_|

Nume medic de familie + adresă corespondenţă: ............................

..........................................................................

**I. Co-morbidităţi:**

A prezentat pacientul următoarele boli

(bifaţi varianta corespunzătoare **la fiecare rubrică**, dacă răspunsul este **DA**, furnizaţi **detalii**):

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| | DA | NU | Data dg. | Tratament actual |

| | | | (lună/an)| |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Infecţii acute - descrieţi | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Infecţii recidivante/persistente | | | | |

| - descrieţi | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| TBC - dacă nu face tratament actual, | | | | |

| data ultimului tratament şi data | | | | |

| ultimei evaluări ftiziologice | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| HTA | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Boala ischemică coronariană/IM | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| ICC | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Tromboflebită profundă | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| AVC | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Epilepsie | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Boli demielinizante | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Astm bronşic | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| BPOC | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Ulcer gastro-duodenal | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Boli hepatice - descrieţi | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Boli renale - descrieţi | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Diabet zaharat - tratament cu: | | | | |

| \_ \_ \_ | | | | |

| dieta |\_| oral |\_| insulina |\_| | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Ulcere trofice | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Afecţiuni sanguine - descrieţi | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Reacţii (boli) alergice - descrieţi: | | | | |

| - locale | | | | |

| - generale | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Reacţii postperfuzionale - descrieţi | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Afecţiuni cutanate - descrieţi | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Neoplasme - descrieţi localizarea | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Spitalizări | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Intervenţii chirurgicale | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Alte boli semnificative | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**II. DIAGNOSTICUL + ISTORICUL PSO**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Diagnostic cert de PSO (anul) | Data debutului (anul) |

| \_ \_ \_ \_ | \_ \_ \_ \_ |

| |\_|\_|\_|\_|, ......... | |\_|\_|\_|\_|, ............ |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

Bifaţi şi luna în cazul unui diagnostic/debut sub 1 an.

**III. TERAPII STANDARD URMATE ANTERIOR**

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere şi de oprire pentru fiecare doză)

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Medicament | Doză | Data | Data | Obs. (motivul întreruperii, reacţii|

| | | începerii | opririi | adverse, ineficienţă etc.) |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

\* termenul de "reacţii adverse" se referă la **reacţii adverse majore**, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează în această categorie şi nu justifică întreruperea/modificarea terapiei.

**IV. TERAPII STANDARD SISTEMICE ACTUALE:**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| | Doza | Din data| Puteţi confirma că |

| | actuală | de | pacientul foloseşte|

| | | | continuu această |

| | | | doză? |

| | | | \_ \_ |

| | | | DA |\_| NU |\_| |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 2. În caz **de intoleranţă MAJORĂ/** | | | Puteţi confirma că |

| **CONFIRMATĂ (anexaţi documente** | | | pacientul foloseşte|

| **medicale)** la terapiile sistemice | | | continuu această |

| standard, furnizaţi detalii privitor| | | doză de terapie |

| la altă terapie actuală. | | | standard? |

| | | | \_ \_ |

| | | | DA |\_| NU |\_| |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE ALE PSO**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Medicament | Doză | Data | Data | Obs. (motivul întreruperii, reacţii|

| | | începerii | opririi | adverse, ineficienţă etc.) |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

\_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_

**VI. EVALUARE CLINICĂ** Data (zi, lună, an): |\_|\_|.|\_|\_|.|\_|\_|\_|\_|

Scor **PAŞI**:

Scor **DLQI**:

\_ \_ \_ \_ \_ \_

Greutate (kg): |\_|\_|\_| kg Talie (cm): |\_|\_|\_|

**VIII. EVALUARE PARACLINICĂ**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| **Analiza** | **Data** | **Rezultat** | **Valori normale** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| VSH (la o oră) | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Hb | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Nr. leucocite | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Formulă leucocitară | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Trombocite | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Creatinină | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| TGO | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| TGP | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Ex. sumar urină | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| IDR la PPD (numai la iniţierea terapiei | | | |

| sau la nevoie) | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Radiografie pulmonară (numai la iniţierea | | | |

| terapiei sau la nevoie) | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Alte date de laborator semnificative | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

Precizaţi în cazul administrării subcutanate (pentru efalizumab sau etanercept, se notează regimul terapeutic, doza, interval adm.):

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Precizaţi în cazul administrării în perfuzie (pentru infliximab):

Tratamentul se face conform schemei clasice (0, 2, 6 şi apoi la fiecare 8 săptămâni)

\_ \_

DA |\_| NU |\_| - descrieţi: ..............................................

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Data PEV | | | | | | |

| (zi, lună, an) | | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Doza (nr. flacoane) | | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Data PEV | | | | | | |

| (zi, lună, an) | | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Doza (nr. flacoane) | | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Data PEV | | | | | | |

| (zi, lună, an) | | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Doza (nr. flacoane) | | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Reacţii adverse legate de terapia PSO (descrieţi toate RA apărute de la |

| completarea ultimei fişe de evaluare; prin reacţie adversă se înţelege orice |

| eveniment medical semnificativ, indiferent de relaţia de cauzalitate faţă de |

| boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puţin: dg., |

| descrierea pe scurt a RA, data apariţiei/rezolvării, tratamentul aplicat): |

| |

| |

| |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

Medic curant (dermatolog)

(Nume, locul de muncă, adresă corespondenţă, număr telefon, şi fax)

..........................................................................

Data:

**NOTĂ:**

Fişa se completează citeţ, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare şi precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Fişele incomplete nu vor fi analizate.**

Completarea fişei se face la iniţierea terapiei, la 3 luni şi apoi în principiu la fiecare 6 luni (sau mai des la solicitarea Comisiei). Odată cu propunerea de iniţiere a terapiei, medicul curant semnatar al fişei îşi asumă responsabilitatea privind corectitudinea datelor furnizate şi acceptă să prezinte (la cererea Comisiei) documente medicale care să le justifice, de asemenea acceptă şi obligaţia de a administra corect terapia şi de a face monitorizarea corespunzătoare a pacientului, în vederea evaluării eficienţei şi siguranţei tratamentului.

La evaluările de control vor fi completate cu date suplimentare rubricile corespunzătoare privind evoluţia bolii, terapia administrată, eventualele reacţii adverse şi co-morbidităţi.

Se consideră implicită semnalarea oricăror reacţii adverse semnificative, precum şi efectuarea unei evaluări finale în cazul întreruperii terapiei (din orice motiv s-ar face aceasta).

După întreruperea terapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni, pentru toţi pacienţii care au fost supuşi tratamentului cu agenţi biologici. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fişe ambulator, analize medicale, etc.) la medicul curant semnatar al fişei pentru eventuala solicitare a acestuia de către Comisie.

**PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU COLAGENOZELE MAJORE (LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC, SCLERODERMIE SISTEMICĂ, DERMATO/POLIMIOZITE, VASCULITE SISTEMICE)**

**Principii Generale:**

- boli inflamatorii cronice cu afectare multisistemică;

- tratamentul cuprinde măsuri generale şi terapie patogenică adaptată gravităţii bolii;

- opţiunea terapeutică este dictată de afectarea viscerală care va fi evaluată separat pentru fiecare dintre

**Mijloace medicamentoase în funcţie de tabloul clinic:**

A. Afectarea cutanată:

• cortizonic topic sau intralezional;

• corticosteroizi oral cu timp de înjumătăţire mediu (prednisone, metilprednisolon, triamcinolon) 0,5 mg/kg/zi prednison sau echivalenţi

• antimalarice: Hidroxiclorochină (Plaquenil) 400 - 600 mg/zi, scăzând ulterior doza la jumătate;

• Dapsona 100 - 200 mg/zi pentru leziuni buloase, profunde; forme rezistente

• Thalidomida 100 - 300 mg/zi pentru afectarea cutanată refractară.

B. Afectarea articulară:

• AINS prima intenţie terapeutică, de evitat inhibitorii specifici COX-2 la pacienţii cu sindrom antifosfolipidic secundar;

• antimalarice: Hidroxiclorochină (Plaquenil) 200 mg/zi;

• corticosteroizi oral cu timp de înjumătăţire mediu (prednisone, metilprednisolon, triamcinolon) 0,5 mg/kg/zi prednison sau echivalenţi în afectarea articulară însoţită de febră.

• Methotrexate 15 - 20 mg/săpt. pentru afectarea articulară refractară la antimalarice şi care necesita doze mari şi susţinute de cortizon.

C. **Afectarea Renală**, **a Sistemului Nervos Central**, **Afectarea pulmonară** şi alte afectări ameninţătoare de viaţă

• corticoterapie orală (glucocorticoizi cu T1/2 mediu) - doze mari 1 - 2 mg/kg/zi 4 - 6 săptămâni cu scăderea ulterioară a dozelor cu 10% săptămânal sau

• metilprednisolon în puls - terapie 1 g/zi per 3 zile consecutive, urmată de terapie orală;

• terapie imunosupresoare: afectare renală sau nervoasă severă, rezistenţă la cortizonice, corticodependenţă, permite reducerea dozei de cortizon la 0,5 mg/kg/zi;

- \*\*Ciclofosfamida:

- oral zilnic 1,5 - 2,5 mg/kg/zi sau

- puls - terapie 10 - 15 mg/kg/zi repetat lunar timp de 6 luni, apoi la fiecare 2 luni pentru 3 administrări, apoi la fiecare 3 luni pentru 4 doze (permite evitarea recidivelor),

- hidratare adecvată, agenţi uroprotectori (Mesna),

- urmărirea efectelor secundare: toxicitate medulară (hemograma), cistită hemoragică, intoleranţă digestivă, alopecie, fibroză pulmonară.

- \*\*Azathioprina (Imuran):

- administrată "de novo" sau mai ales după Ciclofosfamidă ca terapie de întreţinere

- doza de 1 - 2,5 mg/kg/zi,

- mai puţine efecte secundare;

- Ciclosporina:

- în special pentru nefrita membranoasă, cu necesar mare de corticosteroizi

- efecte adverse hipertensiune arterială, nefrotoxicitate, parestezii;

- Alte imunosupresoare:

- Micofenolat mofetil - eficacitate comparabilă cu ciclofosfamida, dar toxicitate inferioară acesteia la pacienţi care nu pot urma terapia cu ciclofosfamidă datorită intoleranţei

- Methotrexat: pentru afectarea articulară, cutanată sau afectare viscerală (pulmonară, pericardică, cardiacă cu forme uşoare de boală (NU afectare organică severă).

- Leflunomide 20 mg/zi în afectarea articulară refractară

D. Afectarea viscerală de tipul serozitei (pleurezie, pericardită, peritonită), vasculită, pneumonită acută, miozită, anemie hemolitică autoimună, trombocitopenie autoimună etc.:

• corticoterapie orală doze medii - mari 0,5 - 1 mg/kg/zi, cu reducerea ulterioară a dozelor,

• metilprednisolon în puls - terapie 1 g/zi per 3 zile consecutive, urmată de terapie orală

• Azathioprina (Imuran) pentru efect "economizator" de cortizon

- administrată "de novo" sau după sau asociat corticoterapiei, de întreţinere

- doza de 1 - 2,5 mg/kg/zi,

E. Trombocitopenia autoimună severă (< 30000/mm3):

• corticoterapie,

• Danazol (400 - 800 mg/zi)

• imunosupresoare: Azathioprină 1 - 2,5 mg/kg/zi, Ciclosporina

• Imunoglobuline intravenos 400 mg/kg/zi 5 zile consecutive (eficienţă şi în nefrita lupică).

F. Terapii adjuvante:

• hormonală: Danazol, Dehydroepiandrosteron, Tamoxifen, Bromocriptină;

• anticoagulantă: în sindromul antifosfolipidic secundar - anticoagulante orale cu menţinerea unui I.N.R. 2-3;

• prevenirea osteoporozei: calciu 1000 mg/zi, vitamina D 800 UI/zi, bisfosfonaţi dacă doza de cortizon > 10 - 20 mg/zi minim 3 luni;

• controlul T.A. (ţintă 130/80), limitarea proteinuriei (Inhibitori de Enzimă de Conversie);

• prevenirea aterosclerozei: statine.

**COMISIA DE REUMATOLOGIE a MSP**

**DCI: TEMOZOLOMIDUM**

**I. Definiţia afecţiunii**

- glioblastom multiform nou diagnosticat

- glioame maligne, cum ar fi glioblastomul multiform sau astrocitomul anaplazic, recidivante sau progresive

**II. Stadializarea afecţiunii**

- glioame maligne, grad III şi IV (clasificare WHO)

**III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)**

- glioblastom multiform nou diagnosticat, în asociere cu radioterapia (RT) şi ulterior ca monoterapie: adulţi

- glioame maligne, cum ar fi glioblastomul multiform sau astrocitomul anaplazic, recidivante sau progresive după terapia standard: adulţi şi copii peste 3 ani

**IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

**1. Glioblastom multiform nou diagnosticat: Adulţi:** în asociere cu radioterapia (RT) şi ulterior ca monoterapie:

- 75 mg/m2 suprafaţă corporală, zilnic, timp de 42 zile (până la 49 zile) **concomitent** cu radioterapia focală; 4 săptămâni pauză, urmată de **monoterapie** cu Temodal, 6 cicluri de tratament: Ciclul unu: 150 mg/m2/zi, 5 zile, apoi 23 zile fără tratament; Ciclurile 2 - 6: se creşte doza la 200 mg/m2 dacă toxicitatea non-hematologică CTC pentru Ciclul 1 este de Grad < 2 (exceptând alopecie, greaţă şi vărsături), număr absolut de neutrofile (NAN) > 1,5 x 109/l şi număr de trombocite > 100 x 109/l.

**2. Glioame maligne recurente sau progresive:**

**Adulţi:** Un ciclu de tratament = 28 zile. La pacienţii netrataţi anterior cu chimioterapie, doza este de **200 mg/m2/zi** în primele 5 zile urmat de 23 zile pauză. La pacienţii trataţi anterior prin chimioterapie, doza iniţială este de 1**50 mg/m2/zi**, şi este crescută la **200 mg/m2/zi** în cel de-al doilea ciclu, pe o perioadă de 5 zile, dacă nu apare toxicitate hematologică (NAN >/= 1,5 x 10^9/l şi număr de trombocite > 100 x 10^9/l). **Copii:** La pacienţii în vârstă de 3 ani sau mai mult, un ciclu de tratament are 28 zile. Temodal se administrează oral în doză de **200 mg/m2/zi**, în primele 5 zile ale ciclului urmat de 23 zile de întrerupere a tratamentului. Pacienţilor copii care au primit anterior chimioterapie li se va administra o doză iniţială de **150 mg/m2/zi** 5 zile, urmând ca doza să fie crescută la **200 mg/m2/zi** 5 zile, în cursul ciclului următor, dacă nu apar manifestări toxice hematologice.

**V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)**

Înaintea fiecărui ciclu de tratament, trebuie întrunite următoarele valori ale parametrilor de laborator: NAN >/= 1,5 x 109/l şi număr de trombocite >/= 100 x 109/l. În ziua 22 trebuie să se efectueze o numărătoare completă a celulelor sanguine (la 21 zile de la prima doză) sau în decursul următoarelor 48 ore după această zi, apoi săptămânal, până în momentul în care NAN depăşeşte 1,5 x 109/l, iar numărul de trombocite depăşeşte 100 x 109/l. Dacă NAN scade < 1,0 x 109/l sau numărul de trombocite este < 50 x 109/l, în cursul oricăruia dintre ciclurile terapeutice, în următorul ciclu doza trebuie să fie redusă cu un nivel. Nivelurile dozelor sunt 100 mg/m2, 150 mg/m2 (nivel 0) şi 200 mg/m2 (nivel 1). Doza minimă recomandată este de 100 mg/m2 (nivel - 1)

**VI. Criterii de excludere din tratament:**

**- Reacţii adverse**

Adulţi cu glioblastom multiform nou diagnosticat: întreruperea definitivă a administrării de temozolomidă pe durata fazei **concomitente** de radioterapie şi temozolomidă: NAN < 0, 5 x 109/l; Număr de trombocite < 10 x 109/l; toxicitate non-hematologică CTC (mai puţin alopecie, greaţă, vărsături) de grad 3 sau 4.

Întreruperea definitivă a administrării Temodal pe durata fazei de **monoterapie**, tratamentul trebuie întrerupt dacă:

- nivelul de reducere a dozei de 100 mg/mp (nivel - 1), determină toxicitate (neutropenie, trombocitopenie)

- reapare acelaşi grad 3 de toxicitate non-hematologică CTC (mai puţin alopecie, greaţă, vărsături) după reducerea dozei

- toxicitate non-hematologică CTC de grad 4

**- Co-morbidităţi NA**

**- Non-responder NA**

**- Non-compliant NA**

**- Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată NA**

**#M6**

***VII. 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.*

**#M14**

***DCI: PEMETREXEDUM***

***I. Definiţia afecţiunii:*** *Mezoteliom pleural malign*

*PEMETREXED în asociere cu săruri de platină (cisplatin/carboplatin) 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 + sare de platină (cisplatin/carboplatin), 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 de săruri de platină se va administra conform rcp-ului produsului utilizat. Premedicaţia necesară - conform RCP*

*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 imagistic, iar în caz de progresie a bolii se întrerupe tratamentul.*

*Ajustări ale dozei - conform RCP.*

***VII. Prescriptori:*** *medici specialişti în Oncologie Medicală*

***I. Definiţia afecţiunii: Cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici***

*PEMETREXED în asociere cu săruri de platină 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 s-a administrat/sau nu anterior chimioterapie în funcţie de linia terapeutică în care se administrează (linia I/II de tratament)*

*• Ca tratament de întreţinere la pacienţii cu răspuns favorabil la chimioterapia de inducţie*

*• vârsta > 18 ani*

***IV. Tratament şi mod de administrare***

*A. tratament de primă linie/linia II-a*

*Schema terapeutică recomandată: PEMETREXED + cisplatin/carboplatin*

*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.*

*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, iar în caz de progresie a bolii se întrerupe tratamentul.*

***VII. Prescriptori:*** *medici specialişti în Oncologie Medicală.*

**#B**

**DCI: FLUDARABINUM**

**Protocol terapeutic de Tratament cu fludarabină (Fludara(R))**

**I. Definiţia afecţiunii**

Leucemia limfatică cronică cu celule B este o boală primitivă a ţesutului limfatic caracterizată prin proliferarea malignă şi acumularea unei clone de limfocite mici, imunologic incompetente.

Prevalenţa bolii este de aproximativ 70.000 cu circa 10.000 noi cazuri pe an\*2). Până de curând rapoartele estimau la numai 10 - 15% procentul de pacienţi afectaţi cu vârsta sub 50 de ani\*3) în timp ce ultimele statistici prezentată ESMO arată o creştere îngrijorătoare a raportului de pacienţi tineri afectaţi, cu aproape o treime din pacienţii cu LLC-B având vârsta de sub 55 ani\*1).

**II. Stadializarea afecţiunii**

Supravieţuirea medie din momentul diagnosticului variază între 2 şi > 10 ani în funcţie de stadiul iniţial al bolii. Sunt utilizate două sisteme de stadializare clinică, Binet şi Rai (tabel 1):

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Tabel 1. Stadializare şi prognostic LLC |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| **Frecvenţă (%) Supravieţuire medie** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Stadializare Binet: |

| **A 63 > 10 ani** |

| **B 30 5 ani** |

| **C 7 1,53 ani** |

| |

| Stadializare Rai: |

| **0 Scăzut 30 > 10 ani** |

| **I Intermediar 60 7 ani** |

| **II** |

| **III Înalt 10 1,5 ani** |

| **IV** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)**

Fludara(R) este utilizată, în monoterapie sau asociere, pentru:

• tratamentul iniţial al LLC sau

• la pacienţii cu LLC care nu a răspuns sau care a progresat în timpul sau după tratamentul standard cu cel puţin un agent alkilant.

• tratamentul limfoamelor non-Hodgkin de grad inferior (Lg-NHL).

- tratamentul leucemiei acute mieloblastice, alături de G-CSF, Citarabine, Prednisolon, Idarubicin (protocol FLAG).

**• Tratamentul de primă linie:**

**• LLC (Leucemia limfocitară cronică):**

- În monoterapie sau combinaţii cu ciclofosmfamida

- Pentru obţinerea unor rate de remisie înalte şi de calitate superioară la combinaţia FC (Fludara + Ciclofosfamidă) se poate asocia un anticorp monoclonal (Alemtuzumab)

- La pacienţii cu co-morbidităţi care pot limita opţiunile terapeutice (particular, insuficienţa renală) se poate administra Fludarabină în doză redusă

**• LNH-lg (Limfoame non-Hodgkin indolente):**

- în majoritatea cazurilor, terapie combinată: FC, FM, FCM

- în combinaţii cu Rituximab (RFCM) la pacienţii cu LNH-lg stadiile III - IV, pentru obţinerea remisiunii complete şi a unei lungi perioade fără progresia bolii

**• LAM - protocol FLAG (Leucemie Acută Mieloblastică)**

**• Tratamentul de a doua linie:**

**• LLC:**

- Se poate repeta tratamentul iniţial la pacienţii care au recăzut după > 12 luni de la terapia anterioară

- La pacienţii refractari sau care recad după terapii care conţin Fludarabină se recomandă combinaţii care conţin Fludarabină (FC, FCM) ± anticorpi monoclonali (FA)

**• LNH-lg:**

- La pacienţii cu NHL-lg care nu au răspuns sau care au progresat în timpul sau după administrarea schemei terapeutice standard cu cel puţin un agent alkilant.

**• LAM - protocol FLAG (Leucemie Acută Mieloblastică)**

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Conform rezumatului caracteristicilor produsului, doza recomandată este de:

- 25 mg/m2 administrată iv, zilnic timp de 5 zile consecutive, la fiecare 28 de zile.

- 40 mg/m2 administrată oral, zilnic timp de 5 zile consecutive, la fiecare 28 de zile.

- În condiţii speciale (regimuri terapeutice combinate sau co-morbidităţi severe), Fludara(R) poate fi utilizată în doză redusă.

- Pentru pacienţii cu LLC de obicei cel mai bun răspuns terapeutic se obţine, de regulă, după **6 cicluri** de tratament.

- Pentru pacienţii cu LNH-lg, Fludara(R) se administrează până la obţinerea răspunsului terapeutic adecvat (remisiune completă sau parţială). După obţinerea răspunsului terapeutic adecvat, trebuie luate în considerare încă două cicluri de tratament. În studiile clinice, majoritatea pacienţilor au primit **8 cicluri** de tratament.

**V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)**

• Examen clinic (limfadenopatie, hepato-splenomegalie)

Evaluarea răspunsului include:

• Hemoleucograma

• Radiografie toracică şi ecografie abdominală sau CT

• Biopsie medulară (numai la pacienţii cu remisiune completă hematologică)\*1).

**VI. Criterii de excludere din tratament:**

**• Reacţii adverse:**

i. hipersensibilitate la fludarabină sau la oricare din excipienţii produsului

**• Co-morbidităţi**

i. la pacienţi cu insuficienţă renală cu un clearance al creatininei < 30 ml/min

ii. anemie hemolitică decompensată

**• Non-responder**

i. Progresia bolii

**VII. Reluare tratament (condiţii)**

• Monoterapie sau asociere la pacienţii care au suferit recăderea bolii după tratamentul anterior cu excepţia pacienţilor:

- la care durata răspunsului după terapia cu fludarabină este mai mică de 6 luni sau

- la care terapia cu fludarabină reprezintă o contraindicaţie (se utilizează terapia pe bază de alemtuzumab).

**#M6**

***VIII. Prescriptori***

*Iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi doar pentru formele cu administrare orală.*

**#B**

**Bibliografie:**

1. Eichorts B, Hallek M. et all, Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Reccommendations for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology, 2008

2. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up; M. Drezling On behalf of the ESMO Guidelines Working Group; Annals of Oncology 19 (Supplement 2), 2008

3. Hein T. CLL epidemiological data. European key countries. Schering AG Berlin, 2001

4. AML 15 Trial Protocol - Version 3: January 2005

**DCI: DOCETAXELUM**

**I. Definiţia afecţiunii**

Cancer mamar

DOCETAXELUM este indicat, în asociere cu doxorubicină şi ciclofosfamidă, pentru tratamentul adjuvant al pacientelor cu cancer mamar operabil, cu ganglioni pozitivi.

DOCETAXELUM este indicat, în asociere cu doxorubicină, pentru tratamentul pacientelor cu cancer mamar avansat loco-regional sau metastazat, care nu au primit anterior tratament citotoxic pentru această afecţiune.

DOCETAXELUM este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacientelor cu cancer mamar avansat loco-regional sau metastazat, după eşecul tratamentului citotoxic. Chimioterapia anterioară trebuie să fi inclus o antraciclină sau un agent alchilant.

DOCETAXELUM este indicat, în asociere cu trastuzumab, pentru tratamentul pacientelor cu cancer mamar metastazat ale căror tumori exprimă în exces HER2 şi care nu au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică.

DOCETAXELUM este indicat, în asociere cu capecitabină, pentru tratamentul pacientelor cu cancer mamar avansat loco-regional sau metastazat, după eşecul chimioterapiei citotoxice. Tratamentul anterior trebuie să fi inclus o antraciclină.

**II. Stadializarea afecţiunii: cancer mamar operat cu ganglioni pozitivi sau local-avansat sau metastatic**

**III. Criterii de includere: cancer mamar operat cu ganglioni pozitivi, local-avansat sau metastatic**

**IV. Tratament**

Pentru tratamentul adjuvant al cancerului mamar operabil, cu interesare ganglionară, doza de docetaxel recomandată este de 75 mg/m2 administrat la o oră după administrarea de doxorubicină 50 mg/m2 şi ciclofosfamidă 500 mg/m2 o dată la 3 săptămâni, timp de 6 cicluri.

Pentru tratamentul pacientelor cu cancer mamar avansat loco - regional sau metastazat, doza recomandată de docetaxel în monoterapie este de 100 mg/m2. Pentru tratamentul de primă linie, docetaxelul în doză de 75 mg/m2 se asociază cu doxorubicină (50 mg/m2).

Doza de docetaxel recomandată în asociere cu trastuzumab este de 100 mg/m2 o dată la trei săptămâni, cu trastuzumab administrat săptămânal. În studiul pivot, perfuzia iniţială de docetaxel a început în ziua imediat următoare primei doze de trastuzumab. Dozele următoare de docetaxel au fost administrate imediat după terminarea perfuziei cu trastuzumab, dacă doza precedentă de trastuzumab a fost bine tolerată.

În asociere cu capecitabină, doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m2 o dată la trei săptămâni şi capecitabină în doză de 1250 mg/m2 de două ori pe zi (în interval de 30 de minute după masă) timp de 2 săptămâni, urmate de 1 săptămână pauză.

Ajustarea dozelor în timpul tratamentului

Aspecte generale

Docetaxelul trebuie administrat când numărul neutrofilelor este >/= 1500/mm3. La pacienţii care în timpul tratamentului cu docetaxel au avut neutropenie febrilă, număr de neutrofile < 500/mm3 timp de mai mult de o săptămână, reacţii cutanate severe sau cumulative sau neuropatie periferică severă, doza de docetaxel trebuie redusă de la 100 mg/m2 la 75 mg/m2 şi/sau de la 75 la 60 mg/m2. Dacă pacientul continuă să aibă aceste reacţii la doza de 60 mg/m2, tratamentul trebuie întrerupt definitiv.

În studiul pivot, pacientelor care au primit tratament adjuvant pentru cancer mamar şi care au avut neutropenie complicată (inclusiv neutropenie prelungită, neutropenie febrilă sau infecţie), li s-a recomandat administrarea de G-CSF pentru a asigura profilaxia (de exemplu, în zilele 4 până la 11) pe parcursul tuturor ciclurilor următoare. La pacientele care continuă să aibă această reacţie, trebuie să se continue administrarea de G-CSF, iar doza de docetaxel trebuie redusă la 60 mg/m2.

Cu toate acestea, în practica clinică, neutropenia poate să apară mai devreme. Prin urmare, utilizarea G-CSF trebuie luată în considerare în funcţie de riscul de neutropenie al pacientului şi de recomandările curente. La pacientele care au stomatită de gradul 3 sau 4, trebuie redusă doza de docetaxel la 60 mg/m2.

**Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la docetaxel sau la oricare dintre excipienţi.

Docetaxelul nu trebuie administrat la pacienţii care au anterior iniţierii tratamentului un număr de neutrofile < 1500/mm3.

Docetaxelul nu trebuie administrat la femeile gravide sau care alăptează.

Docetaxelul nu trebuie utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, deoarece nu sunt disponibile date (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

Când sunt utilizate şi alte medicamente în asociere cu docetaxel, se respectă, de asemenea, contraindicaţiile acestora.

**V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate): RR, DFS, Supravieţuire globală**

**VI. Reluare tratament: tratamentul cu Docetaxelum se poate relua la pacientele care au răspuns iniţial la tratament şi care prezintă reluare de evoluţie după un interval mai mare de 6 luni de la încheierea tratamentului.**

**VII. Prescriptori: medici specialişti oncologie medicală**

**I. Definiţia afecţiunii**

Cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici

DOCETAXELUM este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, avansat loco-regional sau metastazat, după eşecul chimioterapiei.

DOCETAXELUM este indicat, în asociere cu cisplatină, pentru tratamentul pacienţilor cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, nerezecabil, avansat loco-regional sau metastazat, la pacienţii care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecţiune.

**II. Stadializarea afecţiunii:** Cancer pulmonar non-microcelular, avansat loco-regional sau metastatic

**III. Criterii de includere:** Cancer pulmonar non-microcelular, avansat loco-regional sau metastatic

**IV. Tratament**

La pacienţii cu cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, netrataţi anterior cu chimioterapice, regimul de dozaj recomandat este docetaxel 75 mg/m2, urmat imediat de cisplatină 75 mg/m2 timp de 30 - 60 minute. Pentru tratamentul după eşec al chimioterapiei anterioare cu compuşi de platină, doza recomandată este de 75 mg/m2 în monoterapie.

**Ajustarea dozelor în timpul tratamentului**

La pacienţii cărora li se stabileşte doza iniţială de docetaxel de 75 mg/m2 în asociere cu cisplatină şi a căror valoare minimă a numărului de trombocite în timpul ciclului anterior de tratament este de < 25000/mm3, la pacienţii care au avut neutropenie febrilă sau la pacienţii cu fenomene toxice non-hematologice grave, doza de docetaxel în ciclurile următoare trebuie redusă la 65 mg/m2.

**Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la docetaxel sau la oricare dintre excipienţi.

Docetaxelul nu trebuie administrat la pacienţii care au anterior iniţierii tratamentului un număr de neutrofile < 1500/mm3.

Docetaxelul nu trebuie administrat la femeile gravide sau care alăptează.

Docetaxelul nu trebuie utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, deoarece nu sunt disponibile date (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

Când sunt utilizate şi alte medicamente în asociere cu docetaxel, se respectă, de asemenea, contraindicaţiile acestora.

**V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate): RR, DFS, Supravieţuire globală**

**VI. Reluare tratament: tratamentul cu Docetaxelum se poate relua la pacienţii care au răspuns iniţial la tratament şi care prezintă reluare de evoluţie după un interval mai mare de 6 luni de la încheierea tratamentului.**

**Prescriptori: medici specialişti oncologie medicală**

**I. Definiţia afecţiunii**

Adenocarcinom gastric

DOCETAXELUM este indicat, în asociere cu cisplatină şi 5-fluorouracil, pentru tratamentul pacienţilor cu adenocarcinom gastric metastazat, inclusiv adenocarcinom al joncţiunii gastroesofagiene, care nu au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică.

**II. Stadializarea afecţiunii:** cancer gastric metastazat

**III. Criterii de includere:** adenocarcinom gastric metastazat, netratat anterior cu chimioterapie

**IV. Tratament**

Doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m2 în perfuzie cu durata de 1 oră, urmată de cisplatină 75 mg/m2 în perfuzie cu durata de 1 până la 3 ore (ambele numai în prima zi), urmate de 5-fluorouracil 750 mg/m2 pe zi, administrat în perfuzie continuă cu durata de 24 ore, timp de 5 zile, începând de la sfârşitul perfuziei cu cisplatină. Tratamentul se repetă o dată la trei săptămâni. Pacienţii trebuie să primească premedicaţie cu antiemetice şi hidratare adecvată pentru administrarea cisplatinei. Trebuie să se utilizeze profilactic G-CSF pentru reducerea riscului de hemotoxicitate.

**Ajustarea dozelor în timpul tratamentului**

Dacă în pofida utilizării de G-CSF survine un episod de neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecţie neutropenică, doza de docetaxel trebuie redusă de la 75 la 60 mg/m2. Dacă survin episoade ulterioare de neutropenie complicată, doza de docetaxel trebuie redusă de la 60 la 45 mg/m2. În caz de trombocitopenie de grad 4, doza de docetaxel trebuie redusă de la 75 la 60 mg/m2. Pacienţii nu trebuie retrataţi cu cicluri ulterioare de docetaxel până când numărul neutrofilelor nu revine la o valoare > 1500/mm3, iar plachetele la o valoare > 100000/mm3. Dacă aceste fenomene toxice persistă, tratamentul se întrerupe definitiv (vezi pct. 4.4).

Modificările de doză recomandate în caz de fenomene toxice la pacienţii trataţi cu docetaxel în asociere cu cisplatină şi 5-fluorouracil (5-FU):

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| **Toxicitate** | **Ajustarea dozei** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Diaree | Primul episod: se reduce doza de 5-FU cu 20%. |

| de grad 3 | Al doilea episod: se reduce apoi doza de docetaxel cu 20%. |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Diaree | Primul episod: se reduc dozele de docetaxel şi 5-FU cu 20%. |

| de grad 4 | Al doilea episod: întreruperea definitivă a tratamentului. |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Stomatită/ | Primul episod: se reduce doza de 5-FU cu 20%. |

| mucozită | Al doilea episod: întreruperea definitivă numai a 5-FU, pentru |

| de grad 3 | toate ciclurile ulterioare. |

| | Al treilea episod: se reduce doza de docetaxel cu 20%. |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Stomatită/ | Primul episod: întreruperea definitivă numai a 5-FU, pentru |

| mucozită | toate ciclurile ulterioare. |

| de grad 4 | Al doilea episod: se reduce doza de docetaxel cu 20%. |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

În studiul clinic pivot la pacienţii care au prezentat neutropenie complicată (incluzând neutropenie prelungită, neutropenie febrilă sau infecţie), s-a recomandat să se utilizeze G-CSF pentru a furniza o acoperire profilactică (de exemplu ziua 6 - 15) în toate ciclurile următoare.

**Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la docetaxel sau la oricare dintre excipienţi.

Docetaxelul nu trebuie administrat la pacienţii care au anterior iniţierii tratamentului un număr de neutrofile < 1500/mm3.

Docetaxelul nu trebuie administrat la femeile gravide sau care alăptează.

Docetaxelul nu trebuie utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, deoarece nu sunt disponibile date (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

Când sunt utilizate şi alte medicamente în asociere cu docetaxel, se respectă, de asemenea, contraindicaţiile acestora.

**V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate): RR, DFS, Supravieţuire globală**

**VI. Reluare tratament: Tratamentul se administrează până la progresia bolii şi/sau toxicitate necontrolabilă**

**VII. Prescriptori: medici specialişti oncologie medicală**

**I. Definiţia afecţiunii**

Cancer al capului şi gâtului

DOCETAXELUM în asociere cu cisplatină şi 5-fluorouracil este indicat pentru tratament de inducţie la pacienţi cu carcinom cu celule scuamoase, al capului şi gâtului, avansat local.

**II. Stadializarea afecţiunii:** carcinom scuamos local-avansat

**III. Criterii de includere:** carcinom scuamos local-avansat, netratat anterior

**IV. Tratament**

Pacienţii trebuie să primească premedicaţie cu antiemetice şi hidratare adecvată (înainte şi după administrarea de cisplatină). Profilactic, poate fi utilizat G-CSF pentru a diminua riscul toxicităţii hematologice. Toţi pacienţii din braţul cu docetaxel al studiilor TAX 323 şi TAX 324 au primit antibioterapie profilactică.

• Chimioterapie de inducţie urmată de radioterapie

Pentru tratamentul de inducţie al carcinomului cu celule scuamoase, avansat local, inoperabil, al capului şi gâtului (CCSCG), doza de docetaxel recomandată este de 75 mg/m2 în perfuzie cu durata de 1 oră, urmată de cisplatină 75 mg/m2 timp de 1 oră, în prima zi, urmate de 5-fluorouracil în perfuzie continuă cu 750 mg/m2 şi zi, timp de cinci zile. Acest regim terapeutic se administrează la fiecare 3 săptămâni, timp de 4 cicluri. După chimioterapie, pacienţii trebuie să urmeze radioterapie.

• Chimioterapie de inducţie urmată de chimioradioterapie

Pentru tratamentul de inducţie la pacienţii cu carcinom cu celule scuamoase, avansat local (tehnic nerezecabil, tratament chirurgical puţin probabil şi ţintind păstrarea organului), al capului şi gâtului (CCSCG), doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m2 în perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră în ziua 1, urmată de cisplatină 100 mg/m2 în perfuzie intravenoasă cu durata de 30 de minute până la 3 ore, urmată de 5-fluorouracil 1000 mg/m2 şi zi, de perfuzie intravenoasă continuă din ziua 1 până în ziua 4. Această schemă terapeutică se administrează la fiecare 3 săptămâni timp de 3 cicluri. După chimioterapie, pacienţii trebuie să primească chimioradioterapie.

**Ajustarea dozelor în timpul tratamentului**

Dacă în pofida utilizării de G-CSF survine un episod de neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecţie neutropenică, doza de docetaxel trebuie redusă de la 75 la 60 mg/m2. Dacă survin episoade ulterioare de neutropenie complicată, doza de docetaxel trebuie redusă de la 60 la 45 mg/m2. În caz de trombocitopenie de grad 4, doza de docetaxel trebuie redusă de la 75 la 60 mg/m2. Pacienţii nu trebuie retrataţi cu cicluri ulterioare de docetaxel până când numărul neutrofilelor nu revine la o valoare > 1500/mm3, iar plachetele la o valoare > 100000/mm3. Dacă aceste fenomene toxice persistă, tratamentul se întrerupe definitiv (vezi pct. 4.4).

Modificările de doză recomandate în caz de fenomene toxice la pacienţii trataţi cu docetaxel în asociere cu cisplatină şi 5-fluorouracil (5-FU):

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| **Toxicitate** | **Ajustarea dozei** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Diaree | Primul episod: se reduce doza de 5-FU cu 20%. |

| de grad 3 | Al doilea episod: se reduce apoi doza de docetaxel cu 20%. |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Diaree | Primul episod: se reduc dozele de docetaxel şi 5-FU cu 20%. |

| de grad 4 | Al doilea episod: întreruperea definitivă a tratamentului. |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Stomatită/ | Primul episod: se reduce doza de 5-FU cu 20%. |

| mucozită | Al doilea episod: întreruperea definitivă numai a 5-FU, pentru |

| de grad 3 | toate ciclurile ulterioare. |

| | Al treilea episod: se reduce doza de docetaxel cu 20%. |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Stomatită/ | Primul episod: întreruperea definitivă numai a 5-FU, pentru |

| mucozită | toate ciclurile ulterioare. |

| de grad 4 | Al doilea episod: se reduce doza de docetaxel cu 20%. |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la docetaxel sau la oricare dintre excipienţi.

Docetaxelul nu trebuie administrat la pacienţii care au anterior iniţierii tratamentului un număr de neutrofile < 1500/mm3.

Docetaxelul nu trebuie administrat la femeile gravide sau care alăptează.

Docetaxelul nu trebuie utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, deoarece nu sunt disponibile date.

Când sunt utilizate şi alte medicamente în asociere cu docetaxel, se respectă, de asemenea, contraindicaţiile acestora.

**V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate): RR, DFS, Supravieţuire globală**

**VI. Reluare tratament: NA**

**VII. Prescriptori: medici specialişti oncologie medicală**

**I. Definiţia afecţiunii**

Cancer de prostată

DOCETAXELUM este indicat, în asociere cu prednison sau prednisolon, pentru tratamentul pacienţilor cu cancer de prostată metastazat, hormono-rezistent.

**II. Stadializarea afecţiunii:** cancer de prostată metastazat

**III. Criterii de includere:** cancer de prostată metastazat, rezistent la hormonoterapie

**IV. Tratament**

Doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m2. Se administrează continuu prednison sau prednisolon 5 mg de două ori pe zi, pe cale orală.

Ajustarea dozelor în timpul tratamentului

Docetaxelul trebuie administrat când numărul neutrofilelor este >/= 1500/mm3. La pacienţii care în timpul tratamentului cu docetaxel au avut neutropenie febrilă, număr de neutrofile < 500/mm3 timp de mai mult de o săptămână, reacţii cutanate severe sau cumulative sau neuropatie periferică severă, doza de docetaxel trebuie redusă de la 100 mg/m2 la 75 mg/m2 şi/sau de la 75 la 60 mg/m2. Dacă pacientul continuă să aibă aceste reacţii la doza de 60 mg/m2, tratamentul trebuie întrerupt definitiv.

**Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la docetaxel sau la oricare dintre excipienţi.

Docetaxelul nu trebuie administrat la pacienţii care au anterior iniţierii tratamentului un număr de neutrofile < 1500/mm3.

Docetaxelul nu trebuie administrat la femeile gravide sau care alăptează.

Docetaxelul nu trebuie utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, deoarece nu sunt disponibile date.

Când sunt utilizate şi alte medicamente în asociere cu docetaxel, se respectă, de asemenea, contraindicaţiile acestora.

**V.** Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate): RR, DFS, Supravieţuire globală

**VI. Reluare tratament: Tratamentul se administrează până la progresia bolii şi/sau toxicitate necontrolabilă**

**VII. Prescriptori: medici specialişti oncologie medicală**

**#M14**

***DCI: INTERFERONUM ALFA 2A***

***A. DEFINIŢIA AFECŢIUNII***

*- Leucemia cu celule păroase*

***I. CRITERII DE INCLUDERE:***

*- Leucemia cu celule păroase.*

***II. TRATAMENT*** *(doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):*

*-* ***Tratament iniţial***

*•* ***3 milioane U.I. zilnic****, administrate* ***subcutanat****, timp de* ***16 - 24 săptămâni****.*

*• În cazul apariţiei* ***intoleranţei****, fie* ***se reduce doza zilnică*** *la 1,5 milioane U.I., fie se injectează 3 milioane U.I. de trei ori pe săptămână, fie se reduc atât doza cât şi* ***frecvenţa administrării****. (1,5 milioane U.I. de 3 ori pe săptămână).*

*-* ***Tratament de întreţinere***

*•* ***3 milioane U.I.****,* ***de trei ori pe săptămână injectate subcutanat****.*

*• În caz de* ***intoleranţă****, se va* ***reduce doza*** *la 1,5 milioane U.I. de trei ori pe săptămână.*

*-* ***Durata tratamentului***

*• Tratamentul trebuie efectuat aproximativ* ***şase luni****, după care medicul va* ***aprecia*** *dacă pacientul a* ***răspuns*** *favorabil, deci se continuă tratamentul, sau dacă nu a răspuns la terapie, situaţie în care tratamentul se întrerupe.*

*• Unii pacienţi au fost trataţi până la 20 de luni, fără întrerupere.*

*• Durata optimă de tratament cu Roferon-A, în cazul leucemiei cu celule păroase, nu a fost încă determinată.*

***III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI*** *(parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate):*

*- Este necesară efectuarea de* ***examene hematologice complete atât la începutul, cât şi în cursul terapiei*** *cu Roferon.*

*- O* ***atenţie deosebită*** *trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienţii cu* ***depresie medulară severă****, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor.*

*- Este recomandată* ***supravegherea periodică neuropsihiatrică*** *a pacienţilor.*

*- Tratamentul cu Roferon-A produce rareori* ***hiperglicemie*** *şi se va controla periodic* ***glicemia****. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară* ***reevaluarea tratamentului antidiabetic.***

***IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:***

*-* ***hipersensibilitate*** *în antecedente la interferon alfa-2a recombinant sau la oricare dintre componentele preparatului;*

*-* ***afectare severă cardiacă*** *sau* ***boli cardiace în antecedente****; nu au fost observate efecte cardiotoxice directe, dar există probabilitatea ca anumite simptome acute (de exemplu febră, frisoane), asociate în mod frecvent administrării de Roferon-A, să* ***exacerbeze afecţiuni cardiace preexistente****;*

*-* ***disfuncţie severă renală****,* ***hepatică*** *sau a* ***măduvei hematopoietice****;*

*-* ***epilepsie*** *şi/sau alte* ***disfuncţii ale sistemului nervos central****;*

*-* ***hepatită cronică decompensată*** *sau* ***ciroză hepatică severă****;*

*-* ***hepatită cronică care este sau a fost tratată recent cu agenţi imunosupresori****, cu excepţia tratamentului de scurtă durată cu glucocorticoizi;*

*-* ***leucemie mieloidă cronică*** *la bolnavi,* ***la care este planificat sau posibil*** *în viitorul apropiat* ***un transplant alogen de măduvă osoasă****.*

*-* ***Reacţii adverse:***

*• Majoritatea pacienţilor au prezentat* ***simptome pseudo-gripale****, ca astenie, febră, frisoane, scăderea apetitului, dureri musculare, cefalee, artralgii şi transpiraţie.*

*• Aceste efecte adverse acute pot fi de obicei* ***reduse sau eliminate*** *prin* ***administrarea simultană de paracetamol*** *şi tind să se diminueze la continuarea terapiei sau la reducerea dozei. Uneori, continuarea tratamentului poate fi însoţită de slăbiciune, stare de oboseală.*

*• Aproximativ două treimi din bolnavii canceroşi au acuzat* ***anorexie****, iar o jumătate,* ***greaţă****. Voma, tulburările de gust, senzaţia de uscăciune a gurii, scăderea în greutate, diareea şi durerile abdominale de intensitate mică sau moderată; mai rar au fost semnalate: constipaţie, flatulenţă; ocazional s-a produs pirozis, activarea ulcerului şi hemoragii gastrointestinale minore.*

*• Ameţeală, vertij, tulburări de vedere, scăderi ale funcţiei cerebrale, tulburări de memorie, depresie, somnolenţă, confuzie mentală, nervozitate şi tulburări de somn.*

*• Alte complicaţii neobişnuite constau în: tendinţa la suicid, somnolenţa puternică, convulsiile, coma, accidente cerebrovasculare, impotenţa tranzitorie, retinopatia ischemică.*

***V. PRESCRIPTORI:***

*- Medici Hematologi, Oncologi. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog, hematolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii desemnaţi.*

***B. DEFINIŢIA AFECŢIUNII***

*- Leucemia mieloidă cronică*

***I. STADIALIZAREA AFECŢIUNII:***

*- Roferon-A este indicat în tratamentul leucemiei mieloide cronice cu cromozom Philadelphia prezent.*

***II. CRITERII DE INCLUDERE*** *(vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):*

*- Leucemie mieloidă cronică cu cromozom Philadelphia prezent sau leucemie mieloidă cronică cu translocaţie bcr/abl pozitivă.*

***III. TRATAMENT*** *(doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):*

*-* ***Schema de tratament.***

*• La pacienţi cu vârsta de* ***18 ani sau mai mult****, Roferon-A se injectează* ***subcutanat 8 - 12 săptămâni****, după următoarea schemă:*

*- zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi*

*- zilele 4 - 6: 6 milioane U.I./zi*

*- zilele 7 - 84: 9 milioane U.I./zi.*

*-* ***Durata tratamentului.***

*• Pacienţii trebuie trataţi* ***cel puţin 8 săptămâni****,* ***preferabil 12 săptămâni****, înainte ca medicul să decidă continuarea terapiei la cei ce au răspuns la aceasta sau întreruperea ei în cazul pacienţilor ai căror parametri hematologici nu s-au modificat.*

*• La pacienţii cu* ***răspuns favorabil****, tratamentul trebuie* ***continuat până la obţinerea unei remisiuni hematologice complete****,* ***fără a depăşi 18 luni****.*

*• Toţi pacienţii cu* ***răspuns hematologic complet*** *trebuie trataţi în continuare cu* ***9 milioane U.I./zi*** *(optimal)* ***sau 9 milioane U.I., de trei ori pe săptămână*** *(minimal), pentru a face cât mai repede posibilă remisiunea citogenetică.*

*• Durata optimă de tratament a leucemiei mieloide cronice cu Roferon-A nu a fost încă determinată, deşi s-au constatat remisiuni citogenetice la doi ani după începerea tratamentului.*

***IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI*** *(parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate):*

*- Este necesară efectuarea de* ***examene hematologice complete atât la începutul****,* ***cât şi în cursul terapiei*** *cu Roferon.*

*- O* ***atenţie deosebită*** *trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienţii cu* ***depresie medulară severă****, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor.*

*- Este recomandată* ***supravegherea periodică neuropsihiatrică*** *a pacienţilor.*

*- Tratamentul cu Roferon-A produce rareori* ***hiperglicemie*** *şi se va controla periodic* ***glicemia****. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară* ***reevaluarea tratamentului antidiabetic****.*

***V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:***

*- leucemie mieloidă cronică la* ***bolnavi la care este planificat sau posibil*** *în viitorul apropiat un* ***transplant alogen*** *de măduvă osoasă.*

*-* ***Reacţii adverse:***

*• Întrerupere tratament în caz de:*

*-* ***afecţiuni psihice şi ale SNC:*** *depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid,*

*- reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricţie bronşică, anafilaxie).*

*• În cazul existenţei de* ***disfuncţii renale, hepatice*** *sau* ***medulare uşoare sau medii****, este necesară* ***monitorizarea atentă*** *funcţiilor acestor organe.*

*• Este recomandată* ***supravegherea periodică neuropsihiatrică*** *a tuturor pacienţilor. S-a observat în cazuri rare tendinţa la suicid la pacienţii în cursul tratamentului cu Roferon-A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.*

*• O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienţii cu* ***depresie medulară severă****, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor.*

*• Este necesară efectuarea de* ***examene hematologice complete*** *atât* ***la începutul****, cât şi* ***în cursul terapiei*** *cu Roferon-A.*

*-* ***Co-morbidităţi:***

*• O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienţii cu* ***depresie medulară severă****, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor.*

*• Este recomandată* ***supravegherea periodică neuropsihiatrică*** *a pacienţilor.*

*• Tratamentul cu Roferon-A produce rareori* ***hiperglicemie*** *şi se va controla periodic* ***glicemia****. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.*

***RELUARE TRATAMENT*** *(condiţii) - NA*

***VI. PRESCRIPTORI:***

*- Medici Hematologi, Oncologi. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog, hematolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii desemnaţi.*

***C. DEFINIŢIA AFECŢIUNI***

*- Limfom cutanat cu celule T*

***I. CRITERII DE INCLUDERE*** *(vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):*

*- Limfom cutanat cu celule T*

***II. TRATAMENT*** *(doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):*

*-* ***Tratament iniţial.***

*• În cazul pacienţilor de* ***18 ani sau peste*** *această vârstă, doza trebuie* ***crescută gradat****,* ***până la 18 milioane U.I. pe zi****, pentru o* ***durată totală de tratament de 12 săptămâni****, conform schemei următoare:*

*- zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi*

*- zilele 4 - 6: 9 milioane U.I./zi*

*- zilele 7 - 84: 18 milioane U.I./zi*

*-* ***Tratament de întreţinere.***

*• Roferon-A se administrează* ***de trei ori pe săptămână****, în doza maximă tolerată de pacient,* ***fără a depăşi 18 milioane U.I.***

*-* ***Durata tratamentului.***

*• Pacienţii trebuie trataţi* ***cel puţin 8 săptămâni****,* ***preferabil 12 săptămâni****, înainte ca medicul să* ***decidă continuarea terapiei*** *la cei care au răspuns la aceasta, sau întreruperea ei la cei care nu au răspuns.*

*•* ***Durata minimă a terapiei****, în cazul pacienţilor cu* ***răspuns favorabil*** *este de* ***12 luni*** *(pentru a mări şansele obţinerii unui rezultat optim prelungit).*

*• Unii pacienţi au fost trataţi timp de 40 de luni fără întrerupere.*

*• Nu a fost încă determinată exact durata tratamentului cu Roferon-A în cazul limfomului cutanat cu celule T.*

***III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI*** *(parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate):*

*- Este necesară efectuarea de* ***examene hematologice complete atât la începutul****,* ***cât şi în cursul terapiei*** *cu Roferon.*

*- O* ***atenţie deosebită*** *trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienţii cu* ***depresie medulară severă****, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor.*

*- Este recomandată* ***supravegherea periodică neuropsihiatrică*** *a pacienţilor.*

*- Tratamentul cu Roferon-A produce rareori* ***hiperglicemie*** *şi se va controla periodic* ***glicemia****. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară* ***reevaluarea tratamentului antidiabetic****.*

***IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:***

***- Reacţii adverse:***

*• Întrerupere tratament în caz de:*

*-* ***afecţiuni psihice şi ale SNC:*** *depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid,*

*- reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricţie bronşică, anafilaxie).*

*• În cazul existenţei de* ***disfuncţii renale, hepatice*** *sau* ***medulare uşoare sau medii****, este necesară* ***monitorizarea atentă*** *a funcţiilor acestor organe.*

*• Este recomandată* ***supravegherea periodică neuropsihiatrică*** *a tuturor pacienţilor. S-a observat în cazuri rare tendinţa la suicid la pacienţii în cursul tratamentului cu Roferon-A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.*

*• O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienţii cu* ***depresie medulară severă****, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor.*

*• Este necesară efectuarea de* ***examene hematologice complete*** *atât* ***la începutul****, cât şi* ***în cursul terapiei*** *cu Roferon-A.*

*-* ***Co-morbidităţi:***

*• O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienţii cu* ***depresie medulară severă****, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor.*

*• Este recomandată* ***supravegherea periodică neuropsihiatrică*** *a pacienţilor.*

*• Tratamentul cu Roferon-A produce rareori* ***hiperglicemie*** *şi se va controla periodic* ***glicemia****. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.*

***RELUARE TRATAMENT*** *(condiţii) - NA*

***V. PRESCRIPTORI:***

*- Medici Hematologi, Oncologi. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog, hematolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii desemnaţi.*

***D. DEFINIŢIA AFECŢIUNII***

*- Limfom non-Hodgkinian folicular*

***I. STADIALIZAREA AFECŢIUNII:***

*- Limfomul non-Hodgkin folicular în* ***stadiu avansat****.*

***II. CRITERII DE INCLUDERE*** *(vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):*

*- Limfomul non-Hodgkin folicular.*

***III. TRATAMENT*** *(doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):*

*- Roferon-A se administrează* ***concomitent cu tratamentul convenţional*** *(de exemplu asociaţia ciclofosfamidă, prednison, vincristină şi doxorubicină), în funcţie de schema chimioterapică, câte* ***6 milioane U.I./m2*** *injectate* ***subcutanat din ziua 22 până în ziua 26 a fiecărui ciclu de 28 de zile****.*

***IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI*** *(parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate):*

*- Este necesară efectuarea de* ***examene hematologice complete atât la începutul, cât şi în cursul terapiei*** *cu Roferon.*

*- O* ***atenţie deosebită*** *trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienţii cu* ***depresie medulară severă****, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor.*

*- Este recomandată* ***supravegherea periodică neuropsihiatrică*** *a pacienţilor.*

*- Tratamentul cu Roferon-A produce rareori* ***hiperglicemie*** *şi se va controla periodic* ***glicemia****. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară* ***reevaluarea tratamentului antidiabetic****.*

***V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:***

***- Reacţii adverse:***

*• Întrerupere tratament în caz de:*

*-* ***afecţiuni psihice şi ale SNC:*** *depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid,*

*- reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricţie bronşică, anafilaxie).*

*• În cazul existenţei de* ***disfuncţii renale****,* ***hepatice*** *sau* ***medulare uşoare sau medii****, este necesară* ***monitorizarea atentă*** *a funcţiilor acestor organe.*

*• Este recomandată* ***supravegherea periodică neuropsihiatrică*** *a tuturor pacienţilor. S-a observat în cazuri rare tendinţa la suicid la pacienţii în cursul tratamentului cu Roferon-A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.*

*• O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienţii cu* ***depresie medulară severă****, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor.*

*• Este necesară efectuarea de* ***examene hematologice complete*** *atât* ***la începutul****, cât şi* ***în cursul terapiei*** *cu Roferon-A.*

*-* ***Co-morbidităţi:***

*• O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienţii cu* ***depresie medulară severă****, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor.*

*• Este recomandată* ***supravegherea periodică neuropsihiatrică*** *a pacienţilor.*

*• Tratamentul cu Roferon-A produce rareori* ***hiperglicemie*** *şi se va controla periodic* ***glicemia****. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.*

***VI. PRESCRIPTORI:***

*- Medici Hematologi, Oncologi. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog, hematolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii desemnaţi.*

**#M8**

***PROTOCOLUL TERAPEUTIC ÎN HEPATITĂ CRONICĂ ŞI CIROZĂ HEPATICĂ CU VIRUS VHB (LB01B)***

***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.*

**#M13**

***11. Ciroza hepatică VHB/VHB+VHD decompensată portal şi/sau parenchimatos şi hepatocarcinom grefat pe ciroza hepatică VHB/VHB+VHD decompensată portal şi parenchimatos aflaţi pe lista de aşteptare pentru transplant hepatic***

*Terapia antivirală se indică indiferent de nivelul viremiei VHB pre-transplant hepatic cu scopul de a obţine negativarea ADN VHB şi de a preveni reinfecţia grefei*

*Tratamentul antiviral standard indicat este:*

*Entecavir 1 mg/zi sau Tenofovir 300 mg/zi, timp indefinit până la transplant hepatic*

*Dozele analogilor necleos(t)idici necesită a fi modificate la un clearance al creatininei < 50 ml/min*

*Parametrii clinici şi de laborator necesită a fi monitorizaţi strict (lunar) la pacienţii cu scor MELD > 20, reevaluarea ADN VHB la 3 luni*

*11.1. Prevenţia reinfecţiei VHB post-transplant hepatic*

*Posttransplant, prevenţia reinfecţiei se realizează de asemenea cu analogilor necleos(t)idici potenţi cu rare reduse de rezistenţă, pe toată perioada vieţii post-transplat, în asociere cu Ig anti VHB (HBIG)*

*Tratamentul indicat:*

*Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir 300 mg/zi (de preferat tenofovir dacă pacientul este tratat anterior cu lamivudină), indefinit post-transplant*

*Funcţia renală necesită a fi strict monitorizată post-transplant în contextul asocierii cu inhibitorii de calcineurină*

*Nu este necesară evaluarea stadiului fibrozei/inflamaţiei hepatice*

*De asemenea, în cazul pacienţilor trataţi cu Lamivudină post-transplant, se va administra entecavir sau tenofovir post-transplant hepatic*

*În cazul reinfecţiei VHB post-transplant (pozitivarea Ag HBs după o prealabilă negativare post-transplant hepatic) se va administra entecavir sau tenofovir indiferent de nivelul viremiei VHB, indefinit.*

*În cazul în care pacientul primeşte o grefă Ag HBs pozitiv, se va administra de asemenea post-transplant entecavir sau tenofovir indiferent de nivelul viremiei VHB, indefinit.*

*În cazul în care pacientul primeşte o grefă de la donor cu Ac anti HBc pozitivi, Ag HBs negativ, se va administra lamivudina dacă primitorul este Ac antiHBc negativ/Ac antiHBs pozitiv sau Ac antiHBc negativ/Ac anti HBs negativ.*

*11.2. Pacienţi Ag HBs pozitivi cu transplant de alte organe solide (rinichi/inimă/pancreas)*

*11.2.1. Primitor Ag HBs pozitiv ± ADN VHB pozitiv, donor Ag HBs pozitiv ± ADN VHB pozitiv*

*Tratament pre-transplant - în funcţie de viremie/clinică*

*Tratament post-transplant - obligatoriu indefinit cu Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir 300 mg/zi (de preferat tenofovir dacă pacientul este tratat anterior cu lamivudină)*

*11.2.2. Primitor Ag HBs negativ/Ac antiHBc pozitiv/ADN VHB negativ, donor Ag HBs pozitiv ± ADN VHB pozitiv*

*Tratament pre-transplant - nu este necesar*

*Tratament post-transplant - obligatoriu indefinit cu Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir 300 mg/zi.*

**#M4**

***PROTOCOLUL TERAPEUTIC ÎN HEPATITĂ CRONICĂ ŞI CIROZĂ HEPATICĂ COMPENSATĂ CU VIRUS VHC (LB02B)***

*Diagnosticul, criteriile de eligibilitate, alegerea schemei terapeutice şi urmărirea în cursul terapiei antivirale a pacienţilor cu hepatită cronică şi ciroză hepatică compensată cu VHC*

*HEPATITA ACUTĂ CU VHC*

***Criterii de includere în tratament***

*- Biochimice:*

*- ALT > N*

*- Virusologice:*

*- AcHCVc-IgM pozitivi*

*- ARN-VHC pozitiv*

***Schema de tratament***

*- Interferon pegylat alfa-2a 180 micrograme/săptămână + ribavirină:*

*- 1.000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg;*

*- 1.200 mg/zi la greutate corporală > 75 kg, pe o durată de 24 de săptămâni;*

*- Interferon pegylat alfa-2b 1,5 micrograme/kgc/săptămână + ribavirină:*

*- 1.000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg;*

*- 1.200 mg/zi la greutate corporală > 75 kg,*

*pe o durată de 24 de săptămâni cu monitorizarea ARN-VHC la 4, 12, 24 şi 48 de săptămâni*

*HEPATITA CRONICĂ CU VHC*

*1. HEPATITA CRONICĂ CU VHC - PACIENŢI NAIVI*

*1.1. HEPATITA CRONICĂ CU VHC*

***Criterii de includere în tratament***

*- Biochimic:*

*- ALT normale sau crescute;*

*- Virusologic:*

*- ARN-VHC detectabil;*

*- Histologic:*

*- Puncţie biopsie hepatică, Fibromax cu: A >/= 1, F >/= 1 şi/sau S >/= 1 sau Fibroscan F > 1*

*- Vârsta:*

*- </= 65 de ani;*

*- > 65 de ani - se va evalua riscul terapeutic în funcţie de comorbidităţi\*)*

*------------*

*\*) Se exclud de la terapia cu interferon pacienţii cu:*

*- Boli neurologice;*

*- Boli psihice (demenţă etc.);*

*- Diabet zaharat decompensat;*

*- Boli autoimune;*

*- Boala ischemică coronariană sau insuficienţa cardiacă severă necontrolată;*

*- Afecţiuni respiratorii severe, necontrolate:*

*- Hb < 11 g/dl;*

*- Număr de leucocite < 5.000/mm3;*

*- Număr de PMN < 1.500/mm3.*

***Schema de tratament***

*- Interferon pegylat alfa2a 180 micrograme/săptămână + ribavirină:*

*- 1.000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg;*

*- 1.200 mg/zi la greutate corporală > 75 kg;*

*sau*

*- Interferon pegylat alfa2b 1,5 micrograme/kgc/săptămână + ribavirină:*

*- 1.000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg;*

*- 1.200 mg/zi la greutate corporală > 75 kg.*

***Evaluarea răspunsului la tratament***

*Definiţii ale răspunsului la tratament:*

*- RVR (Rapid Virologic Response/Răspuns viral rapid) = negativarea ARN-VHC după 4 săptămâni de terapie;*

*- EVR (Early Virologic Response/Răspuns viral precoce) = negativarea sau scăderea >/= 2 log10 a ARN-VHC după 12 săptămâni de terapie;*

*- non Response (Lipsa de răspuns) = scăderea ARN-VHC cu < 2 log10 la 12 săptămâni de tratament;*

*- Slow Response (Răspuns lent) = negativarea ARN-VHC la 24 de săptămâni de tratament;*

*- EOT (End of Treatment Response/Răspuns viral la sfârşitul tratamentului) = ARN-VHC nedetectabil la sfârşitul tratamentului;*

*- SVR (Sustained Virologic Response/Răspuns viral susţinut) = ARN-VHC nedetectabil la 24 de săptămâni după terminarea terapiei;*

*- Breaktrough = ARN-VHC detectabil în cursul tratamentului, după obţinerea EVR;*

*- Relapse (Recădere) = pozitivarea ARN-VHC după obţinerea răspunsului viral la sfârşitul tratamentului.*

*Răspunsul iniţial la terapie se apreciază:*

*- biochimic: ALT normal;*

*- virusologic: scăderea ARN-VHC cu >/= 2 log sau sub limita de la 4, 12 sau 24 de săptămâni.*

*ARN-VHC se determină:*

*- la începutul terapiei;*

*- la 4 săptămâni de terapie;*

*- la 12 săptămâni de terapie dacă ARN-VHC a fost detectabil la 4 săptămâni;*

*- la 24 de săptămâni de terapie dacă nu s-a obţinut negativarea, dar s-a obţinut scăderea >/= 2 log10 a ARN-VHC după 12 săptămâni de terapie;*

*- la terminarea terapiei (48 de săptămâni de terapie din momentul negativării ARN-VHC);*

*- la 24 de săptămâni de la terminarea terapiei.*

*Durata tratamentului:*

*- 24 de săptămâni pentru genotipul 2 - 3 (+ ribavirină 800 mg/zi);*

*- 24, 48 sau 72 de săptămâni pentru genotipul 1 - 4, după cum urmează:*

*- dacă ARN-VHC iniţial este < 600.000 UI/ml şi se obţine RVR (ARN-VHC nedetectabil la 4 săptămâni), se efectuează 24 de săptămâni de tratament;*

*- dacă la 12 săptămâni de la începerea terapiei ARN-VHC este nedetectabil, se continuă tratamentul până la 48 de săptămâni.*

*- dacă la 12 săptămâni de la debutul terapiei ARN-VHC este detectabil dar a scăzut cu >/= 2 log faţă de nivelul preterapeutic, se continuă terapia până la 24 de săptămâni, când se face o nouă determinare a ARN-VHC;*

*- dacă ARN-VHC este pozitiv la 24 de săptămâni, terapia se opreşte;*

*- dacă ARN-VHC este negativ la 24 de săptămâni, se continuă tratamentul până la 72 de săptămâni.*

*1.2. COINFECŢIA VHC-HIV*

*Criterii de includere în tratament:*

*- ca la monoinfecţia cu VHC*

***Schema de tratament***

*- Dacă CD4 > 200/mm3: terapie combinată interferon pegylat alfa2a/alfa2b + ribavirină (dozele uzuale) 48 de săptămâni*

*- Dacă CD4 < 200/mm3: terapie HAART pentru creşterea CD4 la mai mult de 200 cell/mm3, ulterior iniţierea terapiei antivirale VHC (interferon pegylat alfa2a/alfa2b + ribavirină (dozele uzuale) 48 de săptămâni*

*- De evitat zidovudina datorită riscului de anemie şi neutropenie*

*- De evitat didanozina la pacienţii cu ciroză din cauza riscului de decompensare hepatică*

*- De evitat stavudina în special în asociere cu didanozina din cauza riscului crescut de acidoză lactică*

*- Nu este recomandabilă utilizarea inhibitorilor de protează în terapia combinată din cauza reducerii probabilităţii obţinerii RVS*

*- Monitorizarea tratamentului ca la VHC*

*1.3. CIROZA COMPENSATĂ CU VHC*

*- Se tratează conform schemei terapeutice din hepatita cronică cu VHC.*

*1.4. MANIFESTĂRI EXTRAHEPATICE FĂRĂ BOALĂ HEPATICĂ*

*- Sunt de competenţa specialităţilor respective.*

*1.5. BOLNAVII CU TALASEMIE*

*- Pot primi tratament.*

*1.6. BOLNAVII CU HEMOFILIE*

*- Pot primi tratament sub strictă supraveghere medicală săptămânală şi cu evaluarea constantă a riscului hemoragipar.*

*1.7. BOLNAVII DIALIZAŢI*

*- Pot primi tratament.*

*1.8. HEPATITA RECURENTĂ C POSTTRANSPLANT HEPATIC*

*Schema terapeutică, durata tratamentului, urmărirea pacientului, adaptarea dozelor în funcţie de comportamentul hematologic al funcţiei renale, viremiei şi răspunsului histologic se stabilesc în centrele specializate acreditate. În cazuri particulare şi cu documentaţia corespunzătoare, durata tratamentului poate depăşi 72 de săptămâni.*

*2. HEPATITA CRONICĂ CU VHC - PACIENŢI PRETRATAŢI*

*- Pacienţii nonresponderi sau cu recădere după monoterapia cu interferon convenţional se tratează cu terapie combinată cu interferon pegylat şi ribavirină ca şi pacienţii naivi.*

*- Pacienţii nonresponderi sau cu recădere după terapia combinată cu interferon convenţional şi ribavirină se tratează cu terapie combinată cu interferon pegylat şi ribavirină ca şi pacienţii naivi.*

*- Pacienţii cu recădere demonstrată conform definiţiei, după terapia combinată cu interferon pegylat şi ribavirină, pot fi trataţi cu interferon pegylat şi ribavirină conform indicaţiilor produselor.*

*Nu se vor retrata:*

*- nonresponderii;*

*- pacienţii cu breaktrough patern.*

***Medicaţia adjuvantă terapiei antivirale în hepatitele cronice***

*TRATAMENTUL NEUTROPENIEI SECUNDARE TERAPIEI ANTIVIRALE*

*Utilizarea de Filgrastim pentru susţinerea terapiei antivirale la doze optime*

***Schema de tratament*** *- doze*

*- Se începe administrarea de filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile consecutiv dacă granulocitele scad la 1.000 mm3.*

*- Gr: 750 - 1.000 mm3:*

*- filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;*

*- doză întreagă de interferon.*

*- Gr: 500 - 750 mm3*

*- filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;*

*- reducerea dozei de interferon conform indicaţiilor fiecărui produs.*

*- Gr: < 500 mm3*

*- filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;*

*- întreruperea interferonului conform indicaţiilor fiecărui produs.*

***Monitorizare***

*- Monitorizarea se realizează prin identificarea săptămânală a numărului de granulocite.*

**#M13**

*[****DCI: ACIDUM ZOLENDRONICUM****] \*\*\* Abrogat*

**#M6**

*[****DCI: ACIDUM PAMIDRONICUM****] \*\*\* Abrogat*

**#M13**

***DCI: ACIDUM ALENDRONICUM; ACIDUM RISEDRONICUM; ACIDUM ZOLENDRONICUM; COMBINAŢII (ACIDUM ALENDRONICUM + COLECALCIFEROLUM)\*)***

*Osteoporoza este o afecţiune endocrină scheletică, sistemică, silenţioasă şi endemică având următoarele caracteristici:*

*- masa osoasă deficitară;*

*- deteriorarea microarhitecturii ţesutului osos;*

*- creşterea gradului de fragilitate, elemente ce induc degradarea calităţii osoase şi creşte riscul de fractură.*

*Incidenţa este de 2 - 4 ori mai mare la femei decât la bărbaţi, estimându-se că una din două femei care vor atinge vârsta de 50 de ani va suferi o fractură osteoporotică pe perioada de viaţă rămasă. În ultimii ani s-a realizat că osteoporoza la bărbaţi nu este atât de rară precum se credea. Astfel, o treime din fracturile de şold apar la bărbaţi, iar la vârsta de 60 de ani riscul de fracturi la bărbaţi se apropie de cel al femeilor. Datorită impactului medical şi socio-economic al osteoporozei, această boală reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, care se va agrava în viitor, ca urmare a creşterii rapide a populaţiei vârstnice, făcând din tratamentul preventiv şi curativ o preocupare majoră.*

*Importanţa clinică a osteoporozei este dată de apariţia fracturilor de antebraţ, de corp vertebral şi de şold. Cea mai gravă este fractura de şold, ca urmare a morbidităţii sale crescute, a mortalităţii care i se asociază şi a costului ridicat al serviciilor de sănătate. Fracturile vertebrelor, antebraţului şi ale părţii superioare a humerusului stau de asemenea la baza unei morbidităţi considerabile şi, fiind întâlnite mai des decât fracturile de şold, au consecinţe dificile şi de durată asupra calităţii vieţii. Celelalte fracturi sunt la fel de frecvente în cazul osteoporozei, dar sunt mai puţin importante.*

*Prin urmare, obiectivul real al tratamentului osteoporozei constă în creşterea calităţii osului pentru a reduce incidenţa fracturilor osteoporotice, ameliorând calitatea vieţii şi reducând costurile (directe şi indirecte) necesare îngrijirii fracturilor osteoporotice (în special a celor de şold). Diagnosticul bolii se bazează pe aprecierea cantitativă a densităţii minerale osoase (DMO), determinant major al rezistenţei osoase, dar semnificaţia clinică este dată de apariţia fracturilor.*

*Criteriile OMS pentru osteoporoză prin determinarea DMO prin absorbţiometrie duală cu raze X (DEXA):*

*- osteoporoză: scor T sub - 2,5 DS*

*- osteoporoză severă: scor T sub - 2,5 DS plus cel puţin o fractură osteoporotică de fragilitate.*

*Evaluarea trebuie făcută la următoarele categorii de pacienţi:*

*- toate femeile peste 65 de ani;*

*- persoane cu fracturi de fragilitate în antecedente;*

*- femei în peri- şi postmenopauză care acumulează factori de risc pentru apariţia fracturilor;*

*- pacienţi cu boli care induc osteoporoza secundară.*

*Managementul osteoporozei include:*

*- măsuri generale privind mobilitatea şi căderile;*

*- nutriţie adecvată, cu aport corect proteic; suplimentare cu calciu şi vitamina D;*

*- tratament farmacologic.*

*Mai multe clase terapeutice fac parte din arsenalul farmacologic: SERM (raloxifen), bifosfonaţii (alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronat), ranelatul de stronţiu, agenţi derivaţi din parathormon (teriparatide, PTH 1-84), calcitonina, tibolonul.*

*I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN PROGRAMUL "TRATAMENTUL BOLNAVILOR CU OSTEOPOROZĂ"*

*1. Categorii de pacienţi eligibili:*

*- pacienţi diagnosticaţi cu osteoporoză: scor T sub - 2,5 DS astfel:*

*CRITERII DE INCLUDERE ÎN PROGRAM*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Medicament | DEXA Scor T sub | Fracturi de fragilitate\* |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Acidum Alendronicum | - 2,7 DS | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Alendronat + vitamina D3 | - 2,7 DS | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Acidum Zolendronicum | - 2,7 DS | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Acidum Risedronicum | - 2,7 DS | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Raloxifen | - 2,5 DS | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Alfacalcidol | - 2,5 DS | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Calcitriol | - 2,5 DS | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Estradiol | Histerectomie totală | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Estradiol + Dienogest | Insuficienţă ovariană | |*

*| | precoce + 3 - 5 ani | |*

*| | postmenopauză | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Tibolon | - 2,5 DS | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului antiosteoporotic:*

*- examinare clinică completă;*

*- evaluarea factorilor de risc;*

*- determinarea DMO prin DEXA;*

*- hemoleucograma completă;*

*- analize biochimice - calcemie, fosfatemie, proteine totale, enzime hepatice, creatinină, ionogramă sanguină, calciuria, fosfataza alcalină;*

*- markerii biochimici ai turnoverului osos.*

*3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru iniţierea tratamentului cu agenţi terapeutici antiosteoporotici dacă se suspectează o cauză secundară de osteoporoză prin determinarea în funcţie de caz:*

*- TSH, fT4;*

*- Parathormon seric;*

*- 25 (OH) vitamina D serică;*

*- cortizol liber urinar sau teste adiţionale statice şi dinamice pentru diagnosticul hipercorticismului;*

*- LH, FSH, prolactina, estradiol la femeie, testosteron la bărbat;*

*- alte teste pentru cauze secundare de osteoporoză.*

*II. Criterii de prioritizare pentru programul "TRATAMENTUL BOLNAVILOR CU OSTEOPOROZĂ"*

*- pacientele care prezintă fracturi de fragilitate sau cumul de factori de risc.*

*III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU AGENŢI TERAPEUTICI ANTIOSTEOPOROTICI*

*Mai multe clase terapeutice fac parte din arsenalul farmacologic: SERM (raloxifen), bifosfonaţii (alendronat, risedronat, zoledronat), tibolonul. Schema de administrare este specifică fiecărui produs în parte conform recomandărilor medicale.*

*IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENŢILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU AGENŢI ANTIOSTEOPOROTICI:*

*Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor din programul terapeutic cu agenţi terapeutici antiosteoporotici vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog.*

*Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):*

*- evaluare DEXA anuală;*

*- markeri de turnover osos la 6 luni;*

*- analize biochimice - calcemie, fosfatemie, proteine totale, enzime hepatice, creatinină, ionogramă sanguină, calciuria, fosfataza alcalină.*

*Diagnosticul şi urmărirea evoluţiei pacienţilor cu osteoporoză se face numai prin tomodensitometrie osoasă (echodensitometria osoasă nu constituie un argument de introducere în program, fiind doar o investigaţie de screning cu rezultate relative).*

*Aparatele DEXA necesită a fi calibrate periodic şi folosite doar de cei care au certificate de competenţă şi aviz de CNCAM. De asemenea, sunt cazuri în care un diagnostic corect necesită completarea investigaţiilor prin determinarea markerilor osoşi: 25-OH vitamina D, osteocalcina, fosfataza alcalină, beta-crosslaps etc.*

*Diagnosticul şi eficienţa terapiei se controlează prin DXA făcută anual.*

*V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU AGENŢI TERAPEUTICI ANTIOSTEOPOROTICI:*

*1. - Pacienţi cu contraindicaţii la tratamentul cu agenţi terapeutici antiosteoporotici - vezi protocolul terapeutic pentru fiecare clasă de medicamente.*

*2. - apariţia reacţiilor adverse la tratament - vezi protocolul terapeutic pentru fiecare clasă de medicamente.*

*3. - complianţa scăzută la tratament şi monitorizare.*

*4. - durata terapiei peste 3 - 5 ani pentru bifosfonaţi.*

*În condiţiile unei eficacităţi terapeutice minimale (scor T staţionar) sau ineficienţă terapeutică (scor T mai mic comparativ cu cel iniţial) se va schimba produsul, condiţie valabilă pentru oricare din preparatele medicamentoase antiosteoporotice.*

**#M6**

***DCI: MEMANTINUM***

***I. Stadializarea afecţiunii***

*a) Există trei stadii ale demenţei din boala Alzheimer (sindromul demenţial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli, şi nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică şi clinică) clasificate după scorurile obţinute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):*

*- forme uşoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE </= 10.*

*b) În cazul demenţelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleaşi ca pentru demenţa din boala Alzheimer.*

*c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenţei de intensitate moderată sau severă din boala Parkinson şi boala difuză cu corpi Lewy, memantina este indicată ca terapie de linia a 2-a doar dacă tratamentul de linia 1 nu are eficacitate optimă/nu poate fi tolerat/sau există un alt argument medical justificat. Memantinum se poate utiliza singură sau în asociere cu un inhibitor de colinesterază, ca şi în cazul bolii Alzheimer.*

***II. Criterii de includere*** *(vârstă, sex, parametri clinico-paraclinici etc.)*

*- pacienţi cu diagnostic de boală Alzheimer în stadiul de demenţă, demenţă vasculară, demenţă mixtă, demenţa din boala difuză cu corpi Lewy, demenţă asociată bolii Parkinson*

*- pacienţi cu cel puţin una dintre următoarele modificări: - scor </= 26 la MMSE (Mini-Evaluarea Statusului Mental)*

*- scor </= 5 la Testul Desenării Ceasului pe scala de 10 puncte a lui Sunderland - stadiul 3 pe Scala de Deteriorare Globală Reisberg*

***III. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)***

***Medicaţie specifică substratului lezional***

*Perioada de tratament: de la debut până în faza terminală.*

*Doza - forme farmaceutice cu administrare orală în doze de 10 - 20 mg/zi cu titrare lentă 5 mg pe săptămână până la doza terapeutică.*

*Doza se individualizează în funcţie de respondenţa terapeutică.*

***IV. Monitorizarea tratamentului***

*Starea clinică - MMSE*

*Evaluarea stării somatice*

***Criterii de excludere***

*lipsa efectului terapeutic la preparat*

*intoleranţă la preparat (hipersensibilitate, reacţii adverse)*

*noncomplianţă terapeutică*

*comorbiditatea somatică*

*Înlocuirea preparatului se va face cu: Donepezilum, Galantaminum, Rivastigminum.*

*Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensarizează pacientul în funcţie de particularităţile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă şi de medicaţia specifică acesteia individualizând tratamentul.*

*NOTĂ:*

*Fiind un preparat cu un mod diferit de acţiune, Memantinum se poate prescrie şi în asociere cu preparatele enumerate mai sus: Donepezilum, Galantaminum, Rivastigminum.*

**#M13**

***V. Reluarea tratamentului***

*Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).*

***VI. Prescriptori:***

*Medicii psihiatri, neurologi, geriatri iniţiază tratamentul, care poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durată recomandată în scrisoarea medicală.*

**#B**

**DCI: MILNACIPRANUM**

**Capsule**

I. TULBURAREA DEPRESIVĂ RECURENTĂ este o psihoză afectivă caracterizată prin episoade depresive de diferite intensităţi despărţite de intervale libere, cu evoluţie cronică pe toată durata vieţii.

II. Stadii: episoade depresive de intensitate diferită de la un episod la altul cu sau fără simptome psihotice, cu risc suicidar sau cu stupor şi intervale libere în care remisiunea nu este totdeauna completă putând menţine simptome cognitive sau chiar depresive de intensitate uşoară sau medie. Notăm comorbiditatea frecventă cu anxietatea pe de o parte şi comorbiditatea somatică pe de altă parte, mai ales că debutul afecţiunii şi evoluţia acesteia se poate extinde la vârsta a treia.

III. Criteriile de includere sunt cele din ICD-10.

IV. Tratamentul episodului depresiv durează cel puţin 6 luni şi se individualizează în funcţie de episod, de intensitatea acestuia, de caracteristicile episodului, particularităţile pacientului şi comorbiditatea somatică existentă:

- Episodul depresiv uşor/mediu se tratează cu Milnacipramum doze: 50 - 100 mg/zi în monoterapie sau în asociaţie cu anxiolitice şi corectori ai somnului, asigurându-se şi o stabilizare afectivă cu lamotriginum sau acidum valproicum + săruri.

- Episodul depresiv sever implică risc suicidar, simptome psihotice sau stupor toate aceste variante implică tratament în spital cu supraveghere atentă. Tratamentul de obicei este în combinaţie: un antipsihotic atipic cu indicaţie în tratamentul depresiei şi Milnacipramum, putând fi asociat şi un timostabilizator care să prevină recăderea depresivă (lamotriginum sau acidum valproicum + săruri).

- Intervalul dintre episoade (tratamentul pe termen lung) se tratează fie cu un timostabilizator sau Milnacipramum în monoterapie, fie combinaţie timostabilizator şi Milnacipramum, fie timostabilizator şi Milnacipramum alături de un antipsihotic atipic dacă starea evolutivă o impune.

V. Monitorizarea tratamentului se face prin control lunar cu evaluarea simptomatologiei cu adaptarea dozelor în funcţie de necesităţi şi monitorizarea somatică (examen obiectiv, controlul ponderal, controlul TA, EKG, probe biochimice) în situaţiile de comorbiditate somatică.

VI. Schimbarea tratamentului (criterii de excludere) se face în funcţie de lipsa de răspuns terapeutic când se recurge la schimbarea antidepresivului cu: Citalopramum, Duloxetinum, Escitalopramum, Tianeptinum, Trazodonum, Venlafaxinum. Alte criterii de excludere sunt posibile efecte adverse şi de complianţa terapeutică deficitară a pacientului. Psihiatrul alege schimbarea tratamentului în funcţie de caracteristicile episodului, particularităţile pacientului şi comorbiditatea somatică asociată.

VII. Reluarea tratamentului se face ori de câte ori este nevoie, în caz de recădere.

ALTE INDICAŢII TERAPEUTICE: Episodul depresiv (F.32), Depresia din tulburarea afectivă bipolară, Depresia din tulburarea schizo-afectivă, Episodul schizo-depresiv, Depresia asociată altor tulburări psihotice, Depresia organică, Depresia din alcoolism.

VIII. Prescriptori: medicii psihiatri.

**#M6**

***DCI: OLANZAPINUM***

***A.*** *Forme farmaceutice orale şi parenterale cu eliberare imediată*

***I. Indicaţii:***

*Psihiatrie - Schizofrenie, alte psihoze, tulburare bipolară la pacienţii cu vârsta peste 18 ani*

***II. Alte indicaţii:***

*Episod depresiv cu simptome psihotice sau tendinţe suicidare*

***III. Doze:***

*5 - 20 mg/zi*

***IV. Criterii de includere:***

*Diagnostic ICD 10*

***V. Monitorizare:***

*Toleranţă, eficacitate, curbă ponderală, glicemie, metabolism lipidic*

***VI. Evaluare:***

*1 - 2 luni*

***VII. Prescriptori:***

*Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie*

*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 specialist psihiatru.*

***B. Forme farmaceutice parenterale cu eliberare prelungită***

***I. Indicaţii:***

*Schizofrenie, pentru tratamentul de întreţinere la pacienţii cu vârsta peste 18 ani stabilizaţi cu olanzapină orală*

***II. Doze:***

*210 - 300 mg/la 2 săptămâni sau 405 mg/la 4 săptămâni*

***III. Criterii de includere:***

*Diagnostic ICD 10*

***IV. Monitorizare:***

*Toleranţă, eficacitate, curbă ponderală, glicemie.*

***V. Evaluare:***

*2 - 3 luni*

***VI. Prescriptori:***

*Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie.*

*Continuare: medic în specialitatea psihiatrie.*

**#M6**

***DCI: RISPERIDONUM***

***A. Forme farmaceutice orale cu eliberare imediată:***

***I. Indicaţii:***

*a. Psihiatrie adulţi: Schizofrenie, psihoze, episod maniacal*

*b. Psihiatrie pediatrică:*

*• Tulburări de comportament: Copii şi adolescenţi cu vârste cuprinse între 5 şi 18 ani. Pentru subiecţii cu greutatea corporală >/= 50 kg, se recomandă o doză iniţială de 0,5 mg o dată pe zi. Ca în cazul tuturor tratamentelor simptomatice, continuarea utilizării RISPERIDONUM trebuie evaluată şi justificată regulat. RISPERIDONUM nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 5 ani, deoarece nu există experienţă privind utilizarea la copii cu vârsta sub 5 ani cu această tulburare.*

*• RISPERIDONUM este indicat în tratamentul simptomatic pe termen scurt (până la 6 săptămâni) al agresiunii persistente în tulburările de comportament la copii începând de la vârsta de 5 ani şi adolescenţi cu funcţii intelectuale sub medie sau cu retard mental diagnosticat conform criteriilor DSM-IV, în care severitatea comportamentelor agresive sau disruptive necesită tratament farmacologic. Tratamentul farmacologic trebuie să fie o parte integrantă a unui program de tratament mai comprehensiv, incluzând intervenţii psihosociale şi educaţionale.*

*• Nu se recomandă utilizarea risperidonei la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani cu schizofrenie sau manie bipolară, din cauza lipsei datelor privind eficacitatea.*

***Alte indicaţii:***

*A) Demenţe Alzheimer - simptomatologie psihotic-agresivă, tratament de scurtă durată (până la 6 săptămâni)*

***II. Doze:***

*Pentru indicaţia de bază 1 - 6 mg/zi*

*Pentru alte indicaţii 0,5 - 1 mg/zi*

***III. Criterii de includere:***

*Diagnostic ICD 10*

***IV. Monitorizare:***

*Toleranţă, eficacitate, comorbidităţi, examen obiectiv, curbă ponderală*

***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:***

*Schizofrenie - tratament de întreţinere la pacienţii cu vârsta peste 18 ani stabilizaţi cu antipsihotice administrate oral. La iniţiere se va asocia antipsihotic oral timp de 3 săptămâni.*

***II. Doze:***

*25 - 50 mg/la două săptămâni*

***III. Criterii de includere:***

*Diagnostic ICD 10*

***IV. Monitorizare:***

*Toleranţă, eficacitate, comorbidităţi, curbă ponderală, prolactină la 3 - 6 luni*

***V. Evaluare:***

*1 - 2 luni*

***VI. Prescriptori:***

*Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie.*

*Continuare: medic în specialitatea psihiatrie.*

**#M6**

***DCI: QUETIAPINUM***

***Formă farmaceutică:***

***A. Forme farmaceutice orale cu eliberare imediată***

***I. Indicaţii:***

*Psihiatrie - Schizofrenie, tulburare bipolară (episod maniacal, episod depresiv prevenţia recurenţei) la pacienţii cu vârsta peste 18 ani, tulburări psihotice în boala Parkinson (indicaţie de tip IIB, dacă se impune întreruperea tratamentului de linia 1 cu Clozapinum)*

***II. Doze:***

*200 - 800 mg/zi Se recomandă creşterea treptată de la 50 mg.*

***Criterii de includere:***

*Diagnostic ICD 10. Ghidul EFNS - pentru tulburări psihotice din boala Parkinson*

***III. Monitorizare:***

*Toleranţă, eficacitate, curbă ponderală.*

***IV. Evaluare:***

*1 - 2 luni.*

***V. Prescriptori:***

*Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie, medic în specialitatea neurologie (pentru indicaţia din boala Parkinson)*

*Continuare: medic în specialitatea psihiatrie şi respectiv medic în specialitatea neurologie (pentru indicaţia din boala Parkinson) sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul de specialitate.*

**#M8**

***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*

**#M6**

***II. Doze:***

*200 - 800 mg/zi (dozele se pot creşte rapid în 2 - 3 zile).*

***III. Criterii de includere:***

*Diagnostic ICD 10.*

***IV. Monitorizare:***

*Toleranţă, eficacitate, curbă ponderală.*

***V. Evaluare:***

*1 - 2 luni.*

***VI. Prescriptori:***

*Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie.*

*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 specialist psihiatru*

**#M6**

***DCI: AMISULPRIDUM***

***Forme farmaceutice: orale***

**#M8**

***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*

**#M6**

***II. Alte indicaţii:***

*Episod depresiv cu simptome psihotice*

***III. Doze:***

*100 - 800 mg/zi*

***IV. Criterii de includere:***

*Diagnostic ICD 10*

***V. Monitorizare:***

*Toleranţă, eficacitate, comorbidităţi*

***VI. Evaluare:***

*1 - 2 luni*

***VII. Prescriptori:***

*Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie.*

*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 specialist psihiatru.*

**#M8**

***DCI: ARIPIPRAZOLUM***

***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*

**#B**

**DCI: CITALOPRAMUM**

**Tablete**

I. TULBURAREA DEPRESIVĂ RECURENTĂ este o psihoză afectivă caracterizată prin episoade depresive de diferite intensităţi despărţite de intervale libere, cu evoluţie cronică pe toată durata vieţii.

II. Stadii: episoade depresive de intensitate diferită de la un episod la altul cu sau fără simptome psihotice, cu risc suicidar sau cu stupor şi intervale libere în care remisiunea nu este totdeauna completă putând menţine simptome cognitive sau chiar depresive de intensitate uşoară sau medie. Notăm comorbiditatea frecventă cu anxietatea pe de o parte şi comorbiditatea somatică pe de altă parte, mai ales că debutul afecţiunii şi evoluţia acesteia se poate extinde la vârsta a treia.

III. Criteriile de includere sunt cele din ICD-10.

IV. Tratamentul durează minimum 6 luni şi se individualizează în funcţie de episod, de intensitatea acestuia, de caracteristicile episodului, particularităţile pacientului şi comorbiditatea somatică existentă:

- Episodul depresiv uşor/mediu se tratează cu citalopramum doze: 20 - 40 mg/zi în monoterapie sau în asociaţie cu anxiolitice şi corectori ai somnului, asigurându-se şi o stabilizare afectivă cu lamotriginum sau acidum valproicum + săruri.

- Episodul depresiv sever implică risc suicidar, simptome psihotice sau stupor toate aceste variante implică tratament în spital cu supraveghere atentă. Tratamentul de obicei este în combinaţie: un antipsihotic atipic cu indicaţie în tratamentul depresiei şi Citalopramum, şi un timostabilizator care să prevină recăderea depresivă (lamotriginum sau acidum valproicum + săruri).

- Intervalul dintre episoade (tratamentul pe termen lung) se tratează fie cu un timostabilizator sau Citalopramum în monoterapie, fie combinaţie timostabilizator şi Citalopramum, fie timostabilizator şi Citalopramum alături de un antipsihotic atipic dacă starea evolutivă o impune.

V. Monitorizarea tratamentului se face prin control lunar cu evaluarea simptomatologiei cu adaptarea dozelor în funcţie de necesităţi şi monitorizarea somatică (examen obiectiv, controlul ponderal, controlul TA, EKG, probe biochimice) în situaţiile de comorbiditate somatică.

VI. Schimbarea tratamentului (criterii de excludere) se face în funcţie de lipsa de răspuns terapeutic când se recurge la schimbarea antidepresivului cu: Duloxetinum, Escitalopramum, Milnacipramum, Tianeptinum, Trazodonum, Venlafaxinum. Alte criterii de excludere sunt posibile efecte adverse şi de complianţa terapeutică deficitară a pacientului. Psihiatrul alege schimbarea tratamentului în funcţie de caracteristicile episodului, particularităţile pacientului şi comorbiditatea somatică asociată.

VII. Reluarea tratamentului se face ori de câte ori este nevoie, în caz de recădere.

ALTE INDICAŢII TERAPEUTICE: Episodul depresiv (F.32), Depresia din tulburarea afectivă bipolară, Depresia din tulburarea schizo-afectivă, Episodul schizo-depresiv, Depresia asociată altor tulburări psihotice

VIII. Prescriptori: medici psihiatri.

**#M6**

***DCI: ESCITALOPRAMUM***

***Forme farmaceutice:*** *orale*

***I. Indicaţii:***

*Tulburare depresivă majoră, tulburare depresivă organică la pacienţii cu vârsta peste 18 ani*

***II. Alte indicaţii:***

*Tulburări anxioase, tulburări fobice, tulburare obsesiv-compulsivă la pacienţii cu vârsta peste 18 ani*

***III. Doze:*** *5 - 20 mg/zi*

***IV. Criterii de includere:***

*Diagnostic ICD 10*

***V. Monitorizare:***

*Toleranţă, eficacitate, comorbidităţi*

***VI. Evaluare:*** *1 - 2 luni*

***VII. Prescriptori:***

*Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie*

*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.*

**#M6**

***DCI: TRAZODONUM***

***Forme farmaceutice:*** *orale cu eliberare prelungită*

***I. Indicaţii:***

*Tratamentul depresiei însoţită sau nu de anxietate.*

*Tratamentul simptomelor noncognitive din demenţe.*

***II. Doze:*** *50 - 300 mg/zi*

***III. Criterii de includere:***

*Diagnostic ICD 10*

***IV. Monitorizare:***

*Toleranţă, eficacitate, tensiune arterială*

***V. Evaluare:*** *1 - 2 luni*

***VI. Prescriptori:***

*Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie.*

*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.*

**#M6**

***DCI: TIANEPTINUM***

***Forme farmaceutice: orale***

**#M8**

***I. Indicaţii:***

*Tulburare depresivă (episoade majore de depresie), Tulburări depresiv-anxioase forme uşoare, moderate şi severe, la pacienţii cu vârsta peste 18 ani*

**#M6**

***II. Alte indicaţii:***

*Demenţe cu simptome depresive (asociat cu medicamente procognitive)*

***III. Doze:*** *12,5 - 37,5 mg/zi*

***IV. Criterii de includere:***

*Diagnostic ICD 10*

***V. Monitorizare:***

*Toleranţă, eficacitate*

***VI. Evaluare:*** *1 - 2 luni*

**#M8**

***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.*

**#M6**

***DCI: LAMOTRIGINUM***

***Forme farmaceutice: orale***

***I. Indicaţii:***

*1. Epilepsia copilului, adolescentului şi adultului*

*Adulţi şi adolescenţi cu vârsta de 13 ani şi peste*

*Tratament adjuvant sau ca monoterapie în crizele convulsive parţiale şi generalizate, incluzând convulsii tonico-clonice.*

*- Crizele convulsive asociate cu sindromul Lennox-Gastaut. Lamotriginum este administrat ca terapie adjuvantă dar poate fi folosit ca medicament antiepileptic (MAE) de primă intenţie în sindromul Lennox-Gastaut.*

*Copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 2 şi 12 ani*

*- Tratament adjuvant al crizelor convulsive parţiale şi generalizate, incluzând convulsii tonico-clonice şi convulsii asociate cu sindromul Lennox-Gastaut.*

*- Monoterapie în crizele convulsive sub formă de absenţe tipice.*

**#M8**

*2. Tulburare bipolară - prevenirea recurenţelor la pacienţii cu predominenţa episoadelor depresive cu vârsta peste 18 ani*

**#M6**

***II. Doze:*** *50 - 200 mg/zi*

***III. Criterii de includere:***

*Ghidul de practică medicală pentru specialitatea neurologie*

*Diagnostic ICD 10*

***IV. Monitorizare:***

*Toleranţă, eficacitate*

***V. Evaluare:*** *1 - 2 luni*

***VI. Prescriptori:***

**#M8**

*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*

**#CIN**

***\*)*** *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.*

**#M6**

*2. Pentru tulburarea bipolară:*

*Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie*

*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.*

**#M6**

***DCI: VENLAFAXINUM***

***Forme farmaceutice:*** *orale cu eliberare imediată şi eliberare prelungită*

***I. Indicaţii:***

*Tulburare depresivă majoră la pacienţii cu vârsta peste 18 ani*

***Alte indicaţii:***

*Tulburări anxioase la pacienţii cu vârsta peste 18 ani*

***Doze:*** *75 - 300 mg/zi*

***II. Criterii de includere:***

*Diagnostic ICD 10*

***III. Monitorizare:***

*Toleranţă, eficacitate, examen cardiologic, tensiune arterială*

***IV. Evaluare:*** *1 - 2 luni*

***V. Prescriptori:***

*Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie*

*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.*

**#M6**

***DCI: DULOXETINUM***

***Forme farmaceutice:*** *orale*

***A. psihiatrie adulţi***

***I. Indicaţii:***

*Tulburare depresivă majoră la pacienţii cu vârsta peste 18 ani*

***II. Alte indicaţii:***

*Tulburarea de anxietate generalizată la pacienţii cu vârsta peste 18 ani*

***III. Doze:*** *30 - 120 mg/zi*

***IV. Criterii de includere:***

*Diagnostic ICD 10*

***V. Monitorizare:***

*Toleranţă, eficacitate*

***VI. Evaluare:*** *1 - 2 luni*

***VII. Prescriptori:***

*Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie.*

*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.*

***B. durerea neuropată***

***I. Indicaţii:***

*Tratamentul durerii neuropatice din neuropatia diabetică (indicaţie de linia 1 în Ghidul de Diagnostic şi Tratament în Bolile Neurologice al EFNS)*

***II. Doze:*** *30 - 120 mg/zi*

***III. Criterii de includere:***

*Conform protocolului de tratament în durerea neuropată (cod protocol N025G)*

***IV. Monitorizare:***

*Toleranţă, eficacitate*

***V. Evaluare:*** *1 - 2 luni*

***VI. Prescriptori:***

*Iniţierea se face de către medicii în specialitatea neurologie şi/sau diabet zaharat nutriţie şi boli metabolice şi/sau cu competenţă/atestat în diabet; continuarea se poate face de către medicii de familie, în doza şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

**#M6**

***DCI: FLUPENTIXOLUM***

***Forme farmaceutice:*** *parenterale*

***I. Indicaţii:***

*Schizofrenie la pacienţii cu vârsta peste 18 ani*

***II. Doze:*** *20 mg la 10 - 14 zile*

***III. Criterii de includere:***

*Diagnostic ICD 10*

***IV. Monitorizare:***

*Toleranţă, eficacitate, curbă ponderală, examen neurologic, glicemie*

***V. Evaluare:*** *1 - 2 luni*

***VI. Prescriptori:***

*Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie.*

*Continuare: medic în specialitatea psihiatrie.*

**#M6**

***DCI: CLOZAPINUM***

***Forme farmaceutice:*** *orale*

**#M8**

***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*

**#M6**

***III. Criterii de includere:***

*Diagnostic ICD 10*

*Ghidul de diagnostic şi tratament al Societăţii de Neurologie din România şi Ghidul EFNS - pentru tulburări psihotice din boala Parkinson.*

***IV. Monitorizare:***

*Toleranţă, eficacitate, curbă ponderală, glicemie, hemogramă completă, metabolism lipidic*

*Tratamentul se va întrerupe dacă se observă tendinţa de scădere a numărului de leucocite (în particular de granulocite). În cazul bolii Parkinson cu tulburări psihotice, dacă se impune întreruperea tratamentului cu clozapinum, pentru aceeaşi indicaţie acesta va fi înlocuit cu Quetiapinum (indicaţie de tip IIB).*

*În tratamentul de lungă durată, pe lângă monitorizarea profilului metabolic şi curbei ponderale, se va face periodic electrocardiograma de repaus iar în cazul unor acuze specifice, se va solicita consult de cardiologie şi/sau de neurologie - pentru evaluarea şi eventual tratamentului riscului cardiovascular şi cerebrovascular.*

***V. Evaluare:*** *1 - 2 luni*

***VI. Prescriptori:***

*Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie/psihiatrie pediatrică/neuropsihiatrie infantilă, medic din specialitatea neurologie (pentru tulburările psihotice din boala Parkinson).*

*Continuare: medic în specialitatea psihiatrie/psihiatrie pediatrică/neuropsihiatrie infantilă şi respectiv medicul din specialitatea neurologie (pentru tulburările psihotice din boala Parkinson).*

**#M6**

***DCI: SERTINDOL***

***Forme farmaceutice:*** *orale*

***I. Indicaţii:***

*Schizofrenie la pacienţii cu vârsta peste 18 ani*

***II. Doze:*** *4 - 20 mg/zi*

***III. Criterii de includere:***

*Diagnostic ICD 10*

***IV. Monitorizare:***

*Toleranţă, eficacitate, EKG, electroliţi, teste coagulare*

***V. Evaluare:*** *1 - 2 luni*

***VI. Prescriptori:***

*Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie.*

*Continuare: medic în specialitatea psihiatrie.*

**#M6**

***DCI: ZIPRASIDONUM***

***Forme farmaceutice:*** *orale şi parenterale*

***I. Indicaţii:***

*Schizofrenie, alte psihoze, episod maniacal, la pacienţii cu vârsta peste 18 ani*

***II. Doze:*** *40 - 160 mg/zi*

***III. Criterii de includere:***

*Diagnostic ICD 10*

***IV. Monitorizare:***

*Toleranţă, eficacitate, EKG*

***V. Evaluare:*** *1 - 2 luni*

***VI. Prescriptori:***

*Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie*

*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.*

**#M6**

***DCI: ZUCLOPENTHIXOLUM***

***A. Forme farmaceutice:*** *orale şi parenterale cu eliberare imediată*

***I. Indicaţii:***

*Schizofrenie, alte psihoze la pacienţii cu vârsta peste 18 ani*

***II. Doze:***

*•* ***Forme orale:*** *20 - 75 mg/zi (maximum 40 mg pentru o administrare)*

*•* ***Forme parenterale:*** *maximum 400 mg doză cumulate pe o lună de tratament iniţial al psihozelor acute.*

***III. Criterii de includere:***

*Diagnostic ICD 10*

***IV. Monitorizare:***

*Toleranţă, eficacitate, curbă ponderală, examen neurologic, glicemie*

***V. Evaluare:*** *Lunar*

***VI. Prescriptori:***

*Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie*

*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.*

***B. Forme farmaceutice parenterale cu eliberare prelungită***

***I. Indicaţii:***

*Tratament de întreţinere la pacienţi adulţi cu schizofrenie şi alte psihoze*

***II. Doze:*** *200 - 400 mg la 2 - 4 săptămâni cu menţinerea formei cu administrare orală în prima săptămână după prima injectare.*

***III. Criterii de includere:*** *Diagnostic ICD 10*

***IV. Monitorizare:***

*Toleranţă, eficacitate, curbă ponderală, examen neurologic, glicemie*

***V. Evaluare:*** *Lunar*

***VI. Prescriptori:***

*Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie.*

*Continuare: medic în specialitatea psihiatrie*

**#M6**

***DCI: DONEPEZILUM***

***I. Stadializarea afecţiunii***

*a) Există trei stadii ale demenţei din boala Alzheimer (sindromul demenţial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli, şi nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică şi clinică) clasificate după scorurile obţinute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):*

*- forme uşoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE </= 10.*

*b) În cazul demenţelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleaşi ca pentru demenţa din boala Alzheimer.*

*c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenţei de intensitate uşoară până la moderată sau severă din boala Parkinson şi boala difuză cu corpi Lewy, donepezilum este indicat ca terapie de linia a 1 (dovezi de tip IA).*

***II. Criterii de includere*** *(vârstă, sex, parametri clinico-paraclinici etc.)*

*- pacienţi cu diagnostic de boală Alzheimer în stadiul de demenţă, demenţă vasculară, demenţă mixtă, demenţa din boala difuză cu corpi Lewy, demenţă asociată bolii Parkinson*

*- pacienţi cu cel puţin una dintre următoarele modificări: - scor </= 26 la MMSE (Mini-Evaluarea Statusului Mental) - scor </= 5 la Testul Desenării Ceasului pe scala de 10 puncte a lui Sunderland - stadiul 3 pe Scala de Deteriorare Globală Reisberg*

***III. Tratament:*** *Medicaţie specifică substratului lezional*

*Perioada de tratament: de la debut până în faza terminală*

*Doza se individualizează în funcţie de respondenţa terapeutică Donepezilum - forme farmaceutice cu administrare orală în doze de 2,5 - 10 mg/zi*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| DCI | Doza iniţială | Doza ţintă |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Donepezilum | 2,5 - 5 mg/zi | 10 mg o dată/zi (doză unică) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Creşterea dozelor se face la fiecare 4 - 6 săptămâni.*

***IV. Monitorizarea tratamentului - Parametrii care se evaluează***

*Toleranţă*

*MMSE*

*Simptomatologie noncognitivă*

*Evaluarea stării somatice*

***V. Criterii de excludere***

*- lipsa răspunsului terapeutic la preparat*

*- intoleranţă la preparat (hipersensibilitate, reacţii adverse)*

*- noncomplianţă terapeutică*

*- comorbiditatea somatică*

*Înlocuirea preparatului se va face cu: Galantaminum, Memantinum, Rivastigminum. Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensarizează pacientul în funcţie de particularităţile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă şi de medicaţia specifică acesteia individualizând tratamentul.*

**#M13**

***VI. Reluarea tratamentului***

*Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).*

***VII. Prescriptori:***

*Medicii psihiatri, neurologi, geriatri iniţiază tratamentul, care poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

**#M6**

***DCI: RIVASTIGMINUM***

***I. Stadializarea afecţiunii Alzheimer:***

*a) Există trei stadii ale demenţei din boala Alzheimer (sindromul demenţial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli, şi nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică şi clinică) clasificate după scorurile obţinute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):*

*- forme uşoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE </= 10.*

*b) În cazul demenţelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleaşi ca pentru demenţa din boala Alzheimer.*

*c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenţei de intensitate uşoară până la moderată sau severă din boala Parkinson şi boala difuză cu corpi Lewy, rivastigminum este indicat ca terapie de linia 1 (dovezi de tip IA).*

***II. Criterii de includere (vârstă, sex, parametri clinico-paraclinici etc.)***

*- Pacienţi adulţi şi vârstnici cu diagnostic de boala Alzheimer în stadiul de demenţă forma uşoară până la moderat severă, demenţa mixtă (boala Alzheimer, forma uşoară până la moderat severă, asociată cu boli cerebrovasculare sau cu boala difuză cu corpi Lewy).*

*- pacienţi adulţi şi vârstnici cu boala Parkinson asociată cu forme uşoare până la moderat/severe de demenţă (terapie de linia 1, dovezi de tip IA).*

***III. Tratament*** *(perioada de tratament, doze, condiţii de scădere a dozelor)*

***a) forme farmaceutice cu administrare orală***

*Doza iniţială: 1,5 mg de 2 ori/zi, timp de 2 săptămâni. Dacă este bine tolerată se poate creşte la 3 mg de 2 ori pe zi. De asemenea creşteri ulterioare ale dozei la 4,5 mg şi apoi la 6 mg de 2 ori pe zi trebuie să se bazeze pe o toleranţă bună a dozei curente şi pot fi luate în considerare după minim 2 săptămâni de tratament cu doza respectivă. Dacă apar reacţii adverse, acestea pot fi rezolvate prin neadministrarea uneia sau mai multor doze. Dacă reacţiile adverse persistă, doza zilnică trebuie redusă temporar la nivelul dozei anterioare bine tolerate sau tratamentul poate fi întrerupt.*

*Doza de întreţinere eficace este 6 - 12 mg în 2 prize/zi.*

***b) forme farmaceutice cu administrare percutană - plasturi transdermici***

*Prima dată trebuie aplicat plasturele care eliberează 4,6 mg în 24 de ore, iar dacă această doză mai mică este bine tolerată, după cel puţin patru săptămâni se măreşte doza la 9,5 mg/24 de ore. Doza de 9,5 mg/24 de ore trebuie utilizată atât timp cât pacientul prezintă beneficii terapeutice. După şase luni de tratament cu doza de 9,5 mg/24 de ore, medicul poate mări doza la 13,3 mg/24 de ore dacă starea de sănătate a pacientului se înrăutăţeşte. Se poate trece şi de la administrarea capsulelor la aplicarea plasturilor.*

*Terapia se continuă atâta timp cât există evidenţele unui beneficiu terapeutic pentru pacient. Dacă după 3 luni de tratament cu doza de întreţinere nu apar atenuări ale simptomelor de demenţă, tratamentul se va întrerupe.*

*Pentru forma uşoară/moderată de boală, inhibitorii de colinesterază reprezintă medicaţia de primă alegere.*

*Pentru forma moderat severă de demenţă în boala Alzheimer, inhibitorii de colinesterază reprezintă a doua linie terapeutică în caz de intoleranţă sau lipsă de răspuns la memantină.*

*Pentru formele moderat severe de demenţă, terapia combinată cu memantină şi inhibitori de colinesterază beneficiază de un grad de recomandare de nivel A.*

*Inhibitorii de colinesteraze se utilizează ca terapie pe termen lung.*

*În caz de apariţie a efectelor adverse sau de lipsa de răspuns la terapie se poate opta pentru înlocuirea preparatului cu altul din aceeaşi clasă.*

***IV. Monitorizarea tratamentului***

*În general pacientul va fi reexaminat periodic în acord cu decizia medicului curant, cu posibilitatea de a reveni la evaluare în cazul iniţierii de noi terapii sau dacă apar modificări ale stării clinice.*

***V. Criterii de excludere***

*- nonrespodenţă la preparat*

*- intoleranţă la preparat (hipersensibilitate, reacţii adverse)*

*- noncomplianţă terapeutică*

*- comorbiditatea somatică.*

*Înlocuirea preparatului se va face cu: Donepezilum, Galantaminum sau Memantinum. Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensarizează pacientul în funcţie de particularităţile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă şi de medicaţia specifică acesteia, individualizând tratamentul.*

**#M13**

***VI. Reluarea tratamentului***

*Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).*

***VII. Prescriptori:***

*Medicii psihiatri, neurologi, geriatri iniţiază tratamentul, care poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

**#M6**

***DCI: GALANTAMINUM***

***I. Stadializarea afecţiunii***

*a) Există trei stadii ale demenţei din boala Alzheimer (sindromul demenţial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli, şi nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică şi clinică) clasificate după scorurile obţinute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):*

*- forme uşoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE </= 10.*

*b) În cazul demenţelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleaşi ca pentru demenţa din boala Alzheimer.*

*c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenţei de intensitate uşoară până la moderată sau severă din boala Parkinson şi boala difuză cu corpi Lewy, galantaminum este indicat ca terapie de linia 1, dar cu dovezi de tip IC faţă de rivastigminum şi donepezilum (dovezi de tip IA) care sunt de preferat pentru terapia de primă intenţie.*

***II. Criterii de includere*** *(vârstă, sex, parametri clinico-paraclinici etc.)*

*- pacienţi adulţi şi vârstnici cu diagnostic de boala Alzheimer în stadiul de demenţă formă uşoară până la moderat severă, demenţa mixtă (boala Alzheimer, formă uşoară până la moderat severă, asociată cu boli cerebrovasculare sau cu boala difuză cu corpi Lewy).*

*- pacienţi adulţi şi vârstnici cu boala Parkinson asociată cu forme uşoare până la moderat/severe de demenţă (terapie de linia 1, dovezi de tip IA).*

***III. Tratament:*** *Medicaţie specifică substratului lezional (v. mai sus).*

*Perioada de tratament: de la debut până în faza terminală*

*Dozele indicate sunt de 8 - 24 mg/zi, doza medie fiind de 16 mg/zi*

*Doza se individualizează în funcţie de respondenţa terapeutică*

***IV. Monitorizarea tratamentului*** *- Parametrii care se evaluează*

*Starea clinică MMSE*

*Evaluarea stării somatice*

***V. Criterii de excludere***

*- lipsa efectului terapeutic la preparat*

*- intoleranţă la preparat (hipersensibilitate, reacţii adverse)*

*- noncomplianţă terapeutică*

*- comorbiditatea somatică*

*Înlocuirea preparatului se va face cu: Donepezilum, Memantinum, Rivastigminum.*

*Schimbarea preparatului o va face medical prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensarizează pacientul în funcţie de particularităţile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă şi de medicaţia specifică acesteia individualizând tratamentul.*

**#M13**

***VI. Reluarea tratamentului***

*Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).*

***VII. Prescriptori:***

*Medicii psihiatri, neurologi, geriatri iniţiază tratamentul, care poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

**#M3**

***PROTOCOLUL TERAPEUTIC ÎN SCLEROZA LATERALĂ AMIOTROFICĂ (N024G)***

***DCI: RILUZOLUM***

*În prezent singurul medicament înregistrat şi aprobat în tratamentul pacienţilor cu SLA este* ***RILUZOLUM****, efectele fiind acelea de încetinire a evoluţiei afecţiunii.*

***Indicaţii ale tratamentului:***

*- toţi pacienţii cu SLA (conform criteriilor EL ESCORIAL) trebuie să primească tratament cu Riluzolum (dovezi de clasa I A)*

*- excluderea altor afecţiuni de tip SLA - like*

***Criteriile de diagnostic El Escorial sunt următoarele:***

*1. Forma clinic definită de SLA:*

*- Semne de neuron motor central şi neuron motor periferic în cel puţin 3 regiuni diferite*

*- Forma clinică definită de SLA - explorări de laborator ce susţin diagnosticul*

*- Semne de neuron motor central şi periferic într-o regiune cu pacient purtător de mutaţie genetică patogenică*

*- Semne de neuron motor şi neuron motor periferic în două regiuni cu unele semne de neuron motor central rostral de semnele de neuron motor periferic*

*2. Forma clinică probabilă de SLA:*

*- Semne de neuron motor central în una sau mai multe regiuni şi semne de neuron motor periferic definite prin examenul EMG în cel puţin 2 regiuni*

*3. Forma clinică posibilă de SLA:*

*- Semne de neuron motor central şi periferic într-o regiune sau*

*- Semne de neuron motor central în cel puţin 2 regiuni sau*

*- Semne de neuron motor central şi periferic în 2 regiuni dar semne de neuron motor central rostral de semnele de neuron motor periferic*

***Doza de administrare este de 50 mg de 2 ori pe zi***

***Toţi pacienţii sub tratament trebuie monitorizaţi periodic astfel:***

*- La debutul bolii trebuie monitorizate funcţia hepatică, hemoleucograma şi evoluţia clinică a pacienţilor cu SLA*

*- Ulterior supravegherea clinică şi testele biologice (hepatice şi hematologice) trebuie repetate trimestrial*

***Prescriere:***

*1. Diagnosticul pozitiv de SLA şi iniţierea tratamentului cu Riluzolum (D.C.I.) - utilizat cu denumirea comercială de RILUTEK - trebuie realizate doar de către medicii neurologi specialişti/primari din clinicile universitare atestate oficial, care vor elibera o scrisoare medicală către medicul specialist/primar din teritoriu aflat în relaţie contractuală cu casa de asigurări de sănătate în a cărui evidenţă se află pacientul*

*2. În baza acestei scrisori medicale, medicul neurolog specialist/primar din teritoriu va face prescripţia medicală lunară pentru pacientul respectiv şi va supraveghea evoluţia clinică a bolnavului, atât în ceea ce priveşte evoluţia bolii de bază cât şi eventuala apariţie a unor reacţii secundare la tratament, situaţie în care va lua măsurile medicale care se impun.*

*3. Evidenţa pacienţilor incluşi în acest program (date de identificare, CNP, domiciliu, data confirmării diagnosticului) va fi făcută atât de către clinicile universitare unde s-a făcut iniţierea tratamentului (care vor desemna un medic responsabil pentru evidenţa acestor bolnavi) cât şi de către medicul neurolog specialist/primar din teritoriu care prescrie şi supraveghează medical permanent pacienţii respectivi.*

**#B**

**PROTOCOL DE TRATAMENT ÎN DUREREA NEUROPATĂ**

Tratamentul durerii neuropate este unul complex care asociază atât tratament medicamentos cât şi non-medicamentos.

În funcţie de etiologia durerii neuropate, se pot utiliza mai multe clase de medicamente după cum urmează:

**1. Polineuropatia dureroasă (cea mai frecventă cauză fiind polineuropatia diabetică):**

a. Medicamentele cu dovezi de eficacitate sunt reprezentate de antidepresivele triciclice, duloxetinum, venlafaxinum, gabapentinum, pregabalinum, derivaţi opioizi puternici şi tramadolu (clasa I, nivel A de evidenţe)

b. Medicaţia trebuie iniţiată cu doze mici crescătoare şi ajustată în funcţie de toleranţa/comorbidităţile pacientului şi de eficacitatea clinică a tratamentului

**i. De primă intenţie se recomandă antidepresive triciclice sau anticonvulsivante de tipul gabapentinum/pregabalinum (nivel A de evidenţe)**

**ii. Duloxetinum şi venlafaxinum sunt recomandate ca linia a doua de tratament dar sunt preferate în cazul pacienţilor cu afecţiuni cardiace**

**iii. Derivaţii opioizi puternici şi lamotrigina sunt indicaţi ca medicaţie de linia a doua/a treia (nivel B)**

c. În cazul polineuropatiei din infecţia HIV, nu există dovezi cu privire la eficacitatea vreunui tratament

**2. Nevralgia postherpetică:**

**a. Medicaţie de linia 1 (nivel A de evidenţe)**

**i. Antidepresive triciclice**

**ii. Pregabalinum**

**iii. Gabapentinum**

**iv. Lidocaina topic**

**b. Medicaţie de linia a 2-a:**

**i. Opioizi puternici**

**3. Nevralgia idiopatică de trigemen:**

**a. Medicaţie de linia 1:**

**i. Carbamazepina cu doze între 200 - 1200 mg/zi (nivel A de evidenţe)**

**ii. Oxcarbazepina cu doze între 600 şi 1800 mg/zi (nivel B de evidenţe)**

**b. Medicaţia de linia a 2-a:**

**i. Baclofen**

**ii. Lamotrigina**

c. Având în vedere caracterul cronic recurent al atacurilor dureroase, trebuie ca pacientul să-şi adapteze doza de medicamente la frecvenţa crizelor

d. La pacienţii la care tratamentul medicamentos nu dă rezultate trebuie avut în vedere şi tratamentul chirurgical

**4. Durerea de cauză centrală:**

a. Reprezintă durerea cauzată de o leziune la nivel SNC

b. Ea poate să apară după un AVC, traumatism spinal, scleroză multiplă sau alte etiologii

c. Tratamentul trebuie bazat pe principiile generale ale tratamentului din durerea neuropată periferică şi pe profilul de siguranţă al medicamentului

**i. Medicaţia de linia 1:**

• În durerea după AVC sau traumatism spinal şi în scleroza multiplă se recomandă **pregabalinum**, **gabapentinum sau antidepresive triciclice (nivel B de evidenţe)**

**ii. Medicaţia de linia a 2-a:**

**• Lamotriginum** (nivel B de evidenţe)

**5. În alte afecţiuni dureroase neuropatice:**

**a. Infiltrarea neoplazică**

**b. Durerea posttraumatică sau postchirurgicală**

**c. Sindromul membrului fantomă**

**d. Sindromul Guillain-Barre**

**e. Durerea neuropată de cauze multiple**

i. În toate aceste afecţiuni se recomandă utilizarea de antidepresive triciclice sau pregabalinum sau gabapentinum sau carabamazepinum în concordanţă cu toleranţa şi eficacitatea clinică (nivel I şi II de evidenţe)

**#M6**

***DCI: HIDROLIZAT DIN CREIER DE PORCINĂ***

***Indicaţii***

***I. ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL***

***Faza de iniţiere:***

*30 - 50 ml/zi diluat în 50 - 100 ml soluţie standard de perfuzat, i.v. în perfuzie, perfuzabil lent.*

*Durata: 10 - 20 de zile.*

***Faza de neuroreabilitare (cronică):*** *Tratament cronic intermitent în cure de 10 - 20 de zile*

*10 - 30 ml/zi, i.m. sau i.v în perfuzie*

*Durata: 10 - 20 de zile consecutiv/lună, lunar în primul an de la producerea AVC, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între curele de tratament, a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcţie de răspunsul terapeutic, până la 4/an (o dată la 3 luni).*

***II. TRAUMATISM CRANIO-CEREBRAL***

***Faza de iniţiere:***

*30 - 50 ml/zi diluat în 50 - 100 ml soluţie standard de perfuzat, i.v. în perfuzie, perfuzabil lent.*

*Durata: 10 - 20 de zile.*

***Faza de neuroreabilitare (cronică):*** *Tratament cronic intermitent în cure de 10 - 20 de zile*

*10 - 30 ml/zi, i.m. sau i.v. în perfuzie*

*Durata: 10 - 20 zile consecutiv/lună, lunar în primul an de la producerea TCC, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între curele de tratament a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcţie de răspunsul terapeutic, până la 4/an (o dată la 3 luni).*

***III. TULBURARE NEUROCOGNITIVĂ (VASCULARĂ, NEURODEGENERATIVĂ de tip Alzheimer, MIXTĂ)***

***a. Tulburare neurocognitivă majoră***

***Iniţiere:***

*10 - 30 ml/zi i.m. sau diluat în 50 - 100 ml soluţie standard de perfuzat, i.v. în perfuzie, perfuzabil lent.*

*Durata: 10 - 20 de zile.*

***Întreţinere:*** *Tratament cronic intermitent în cure de 10 - 20 de zile*

*10 - 30 ml/zi, i.m. sau i.v. în perfuzie*

*Durata: 10 - 20 de zile consecutiv/lună, lunar, atâta timp cât se constată ameliorarea simptomatologiei, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între perioadele de tratament a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcţie de răspunsul terapeutic până la 4/an (o dată la 3 luni).*

***Tulburare neurocognitivă minoră***

*10 ml/zi, i.m. sau i.v.*

*Durata: 10 - 20 de zile consecutiv/lună, lunar, atâta timp cât se constată ameliorarea simptomatologiei, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între curele de tratament a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcţie de răspunsul terapeutic până la 4/an (o dată la 3 luni).*

***Prescriptori***

*Medici din specialitatea neurologie/neurochirurgie/geriatrie/recuperare medicală/psihiatrie iniţiază tratamentul care poate fi continuat şi de către medicii de familie în doza şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

**#M9**

***DCI: PALIPERIDONUM***

***I. Definiţia afecţiunii***

*Schizofrenia este o psihoză care afectează persoane de vârstă tânără şi se caracterizează prin afectarea semnificativă a tuturor funcţiilor psihice (gândire, afectivitate, percepţie, voinţă şi activitate), cu consecinţe asupra funcţionării globale a pacientului. Evoluţia bolii este cronică şi necesită, de cele mai multe ori, tratament pe toată durata vieţii.*

***II. Diagnostic***

*Criteriile ICD-10*

***III. Stadializarea afecţiunii***

*Perioadă de debut: debut acut, subacut şi insidios (lent)*

*Recăderi: episoade psihotice cu durată tot mai lungă*

*Faza de remisiune defectivă interepisodică*

*Schizofrenia reziduală (cronicizată)*

***IV. Forme farmaceutice***

***A. Comprimate cu eliberare prelungită***

***1. Indicaţii***

*Tratamentul schizofreniei la adulţi şi adolescenţi cu vârsta de 15 ani şi peste, precum şi tratamentul simptomelor psihotice sau maniacale din tulburările schizoafective la adulţi.*

*Este singurul antipsihotic atipic care are indicaţie în tratamentul tulburării schizoafective.*

***2. Dozare***

*Doza medie recomandată pentru tratamentul schizofreniei la adulţi este de 6 mg, o dată pe zi, administrată dimineaţa. Nu este necesară titrarea iniţială a dozei. Unii pacienţi pot beneficia de doze mai mici sau mai mari în limitele recomandate, de 3 mg până la 12 mg, o dată pe zi. Ajustarea dozelor, dacă este indicată, trebuie să se facă numai după reevaluarea clinică. Dacă sunt indicate creşteri ale dozei, se recomandă creşteri de 3 mg pe zi cu titrare la intervale mai mari de 5 zile.*

***3. Durată tratament***

*După primul episod: 1 - 3 ani*

*După al doilea episod: 5 ani*

*După al treilea episod: se va evalua posibilitatea tratamentului de întreţinere pe parcursul vieţii.*

***4. Monitorizare***

*Evaluarea se va face la un interval de 1 - 2 luni din punct de vedere psihiatric (ameliorarea simptomatologiei şi a funcţionării globale a pacientului) şi somatic (examen neurologic, tensiune arterială, electrocardiogramă, greutate şi glicemie). În cazul tratamentului cu doze mai mari de 9 mg pe zi, reevaluarea se va face la 1 lună, pe baza raportului risc-beneficiu pentru fiecare caz în parte.*

***5. Criterii de excludere***

*- Intoleranţă (hipersensibilitate);*

*- Reacţii extrapiramidale sau alte efecte adverse severe;*

*- Lipsă de răspuns, chiar după modificarea dozelor.*

***6. Prescriptori***

*Medici din specialitatea psihiatrie adulţi şi medici din specialitatea psihiatrie pediatrică.*

***B. Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită - Paliperidonum palmitat***

***1. Indicaţii***

*Tratamentul de întreţinere al schizofreniei la pacienţii adulţi stabilizaţi cu paliperidonă sau risperidonă.*

***2. Dozare***

*Iniţierea se face cu o doză de 150 mg în ziua 1 de tratament şi o doză de 100 mg o săptămână mai târziu (ziua 8). Doza recomandată de întreţinere este de 75 mg o dată pe lună, cu limite între 25 şi 150 mg.*

***3. Durată tratament***

*După primul episod: 1 - 3 ani*

*După al doilea episod: 5 ani*

*După al treilea episod: se va evalua posibilitatea tratamentului de întreţinere pe parcursul vieţii.*

***4. Monitorizare***

*Evaluarea se va face la un interval de 3 - 6 luni din punct de vedere psihiatric (ameliorarea simptomatologiei şi a funcţionării globale a pacientului) şi somatic (examen neurologic, tensiune arterială, electrocardiogramă, greutate şi glicemie).*

***5. Criterii de excludere***

*- Intoleranţă (hipersensibilitate);*

*- Reacţii extrapiramidale sau alte efecte adverse severe;*

*- Lipsă de răspuns, chiar după modificarea dozelor.*

***6. Prescriptori***

*Medici din specialitatea psihiatrie adulţi.*

**#B**

**DURERE CRONICĂ DIN CANCER**

NOTĂ:

Pentru toate aserţiunile de mai jos sunt precizate în paranteză nivelele de evidenţă (A - D) conform definiţiilor Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.

**EVALUAREA DURERII LA PACIENŢII CU CANCER:**

1. Înaintea iniţierii tratamentului trebuie efectuată o evaluare atentă a durerii, pentru a determina tipul şi intensitatea acesteia, precum şi efectul ei asupra pacientului pe toate planurile (evaluarea durerii totale). (A)

2. Evaluarea durerii efectuată de către pacient trebuie să primeze. (B)

3. Pentru un control eficient al durerii trebuie evaluate toate dimensiunile acesteia (fizică, funcţională, psihosocială şi spirituală). (C)

4. Trebuie efectuată şi o evaluare completă a stării psihologice şi a condiţiei sociale. Aceasta trebuie să includă evaluarea anxietăţii şi, mai ales, a depresiei, precum şi a concepţiilor pacientului despre durere. (B)

5. Severitatea durerii şi efectul negativ al durerii asupra pacientului trebuie diferenţiate şi fiecare trebuie tratat optim. (B)

6. Evaluarea continuă a durerii trebuie efectuată folosind un instrument simplu, cum ar fi scala numerică sau cea analog-vizuală. (B)

7. Durerea severă apărută brusc la pacienţii cu cancer trebuie recunoscută de toţi medicii ca fiind o urgenţă medicală şi trebuie evaluată şi tratată fără întârziere. (C)

8. De asemenea, trebuie evaluate concepţiile pacientului şi ale familiei acestuia despre durere. (C)

**PRINCIPIILE MANAGEMENTULUI DURERII LA PACIENŢII CU CANCER:**

1. Pacienţilor trebuie să le fie oferite informaţii şi instrucţiuni referitoare la durere şi managementul acesteia şi trebuie încurajaţi să ia parte activ la terapia durerii lor. (A)

2. Principiile de tratament din programul OMS de control al durerii din cancer trebuie să fie ghidul de referinţă pentru terapia durerii la pacienţii oncologici. (B)

3. Această strategie terapeutică (OMS) trebuie să constituie standardul la care trebuie să se raporteze noile tratamente pentru durere care se află în cercetare. (B)

4. Pentru a se utiliza eficient scara analgezică OMS, analgezicele trebuie selectate în funcţie de evaluarea iniţială, iar doza trebuie titrată potrivit concluziilor reevaluării regulate a răspunsului la tratament. (B)

5. Tratamentul antialgic trebuie să înceapă cu medicamentele de pe treapta scării analgezice OMS corespunzătoare severităţii durerii. (B)

6. Prescrierea analgeziei iniţiale trebuie întotdeauna ajustată în funcţie de modificările apărute în severitatea durerii. (B)

7. Dacă durerea devine mai severă şi nu este controlată cu medicaţia corespunzătoare unei anumite trepte, trebuie prescrisă medicaţia corespunzătoare treptei următoare pe scara analgezică OMS. Nu se recomandă prescrierea unui alt analgezic de aceeaşi potenţă (de pe aceeaşi treaptă a scării OMS). (B)

8. La toţi pacienţii cu durere oncologică moderată sau severă, indiferent de etiologie, trebuie încercată analgezia opioidă. (B)

9. Medicaţia analgezică pentru o durere continuă trebuie prescrisă regulat şi profilactic, nu "la nevoie". (C)

**ALEGEREA ANALGEZICELOR PENTRU DUREREA ONCOLOGICĂ**

**TREAPTA ANALGEZICĂ OMS I: DURERE UŞOARĂ**

1. Pacienţii cu durere uşoară trebuie trataţi cu un antiinflamator nesteriodian sau cu paracetamol. Alegerea preparatului trebuie individualizată. (A)

2. La pacienţii care primesc un antiinflamator nesteriodian şi au risc de efecte secundare gastrointestinale se va asocia omeprazol 20 mg/zi sau misoprostol 200 mcg de 2 - 3 ori/zi. (A)

3. La pacienţii care primesc un antiinflamator nesteriodian şi prezintă efecte secundare gastrointestinale, dar necesită continuarea tratamentului, se va asocia omeprazol 20 mg/zi. (A)

**TREAPTA ANALGEZICĂ OMS II: DURERE UŞOARĂ PÂNĂ LA MODERATĂ**

1. Pacienţii cu durere uşoară până la moderată trebuie trataţi cu codeină, dihidrocodeină sau tramadol PLUS paracetamol sau un antiinflamator nesteriodian. (B)

2. Dacă efectul opiodului pentru durerea uşoară până la moderată (opioid slab) la doză optimă nu este adecvat, nu va fi schimbat pe un alt opioid slab, ci se va avansa pe treapta III a scării analgezice. (C)

3. Analgezicele combinate, conţinând doze subterapeutice de opioide slabe, nu ar trebui utilizate pentru controlul durerii la pacienţii cu cancer. (C)

**TREAPTA ANALGEZICĂ OMS III: DURERE MODERATĂ PÂNĂ LA SEVERĂ**

1. Morfina este opioidul de primă alegere pentru tratamentul durerii de intensitate moderată până la severă la pacienţii cu cancer. (B)

2. Calea de administrare orală este cea mai recomandată şi trebuie utilizată oricând este posibil. (C)

3. Opioidele alternative trebuie luate în considerare în cazul în care titrarea dozei de morfină este limitată de efectele adverse ale acesteia. (B)

**UTILIZAREA OPIOIDELOR ÎN TRATAMENTUL DURERII ONCOLOGICE DE INTENSITATE MODERATĂ PÂNĂ LA SEVERĂ**

**INIŢIEREA ŞI TITRAREA MORFINEI ADMINISTRATE PE CALE ORALĂ**

1. Doza de opioid trebuie titrată în aşa fel încât să asigure analgezie maximă cu minimum de efecte secundare pentru fiecare pacient în parte. (B)

2. Oricând este posibil, titrarea se va efectua folosind preparate de morfină cu eliberare imediată. (C)

3. Preparatele de morfină cu eliberare imediată trebuie administrate la 4 - 6 ore pentru a menţine nivele analgezice constante. (C)

4. Când se iniţiază tratamentul opioid cu preparate de morfină orală cu eliberare imediată, se va începe cu 5 - 10 mg la 4 - 6 ore, dacă nu există contraindicaţii.

**ANALGEZIA PENTRU DUREREA INCIDENTĂ (DUREREA BREAKTHROUGH)**

1. Toţi pacienţii trataţi cu opioide pentru durere moderată până la severă trebuie să aibă acces la analgezie pentru durerea incidentă, cel mai frecvent sub forma preparatelor de morfină cu eliberare imediată. (C)

2. Doza de analgezic pentru durerea incidentă (durerea breakthrough) trebuie să fie de 1/6 din doza totală zilnică de morfină orală. (C)

3. Analgezia pentru durerea incidentă poate fi administrată oricând, asociat analgeziei regulate, dacă pacientul are durere. (C)

**CONVERSIA ÎN PREPARATE CU ELIBERARE CONTROLATĂ**

1. Odată ce controlul durerii este obţinut cu preparate de morfină cu eliberare imediată trebuie luată în considerare conversia la aceeaşi doză de morfină, administrată sub formă de preparate cu eliberare controlată. (A)

2. Când se realizează conversia, se administrează prima doză de morfină cu eliberare controlată la ora următoarei doze de morfină cu eliberare imediată, după care se întrerupe administrarea morfinei cu eliberare imediată. (B)

**EFECTE SECUNDARE, TOXICITATE, TOLERANŢĂ ŞI DEPENDENŢĂ**

1. La toţi pacienţii trataţi cu opioide trebuie prescris un tratament profilactic regulat cu laxative, care trebuie să combine un laxativ stimulant cu unul de înmuiere. (B)

2. Toxicitatea opioidelor trebuie combătută prin reducerea dozei de opioid, menţinerea unei hidratări adecvate şi tratamentul agitaţiei/confuziei cu haloperidol 1,5 - 3 mg oral sau subcutanat (această doză poate fi repetată la interval de 1 oră în situaţii acute). (C)

3. Iniţierea analgeziei opioide nu trebuie amânată din considerentul toleranţei farmacologice, pentru că acest fenomen nu apare în practica clinică. (B)

4. Iniţierea analgeziei opioide nu trebuie amânată din considerentul temerilor nefondate legate de dependenţa psihologică. (C)

5. Pacienţii trebuie asiguraţi că nu vor deveni dependenţi psihologic de analgezicele opioide din tratamentul pe care-l primesc. (B)

**ADMINISTRAREA PARENTERALĂ**

1. La pacienţii care necesită opioid parenteral este de ales calea subcutanată. (B)

2. Pentru a calcula doza zilnică necesară de morfină subcutanată se va diviza doza zilnică orală de morfină cu 2 sau 3. (C)

3. Nu trebuie uitată doza de morfină subcutanată pentru durerea incidentă, care trebuie să fie 1/6 din doza zilnică de morfină subcutanată. (C)

4. Informaţii detaliate legate de stabilitatea şi compatibilitatea în perfuzie a medicamentelor frecvent utilizate în perfuziile continue subcutanate trebuie să fie disponibile pentru personalul medical care prepară aceste perfuzii. (C)

5. Tot personalul medical care utilizează seringi automate sau administrează perfuzii continue subcutanate trebuie să aibă competenţa de a efectua aceste manopere. (C)

**OPIOIDE ALTERNATIVE**

1. Opioidele alternative pot fi utilizate la pacienţii cu durere opioid-responsivă care prezintă efecte secundare intolerabile la administrarea morfinei. (B)

2. Fentanylul transdermic este un analgezic eficient în durerea severă şi poate fi utilizat la pacienţii cu durere stabilă ca alternativă la morfină, precum şi în cazul imposibilităţii utilizării căii de administrare orale. (B)

3. Oxicodona este o alternativă la pacienţii care nu tolerează morfina. (B)

4. Hidromorfonul este o alternativă utilă în cazul toleranţei dificile la morfină sau la pacienţii cu disfuncţii cognitive induse de morfină. (B)

**CO-ANALGETICELE**

1. La pacienţii cu durere neuropată trebuie asociat un antidepresiv (preferabil triciclic) şi/sau un anticonvulsivant (preferabil gabapentin sau carbamazepină). (A)

2. La pacienţii cu hipertensiune intracraniană, durere osoasă severă, infiltrare sau compresiune nervoasă, compresiune medulară, durere hepatică capsulară sau edeme localizate sau infiltrare de părţi moi trebuie încercată corticoterapia cu doze mari de dexametazon (dacă nu sunt contraindicaţii). (C)

**TERAPIA ONCOLOGICĂ SPECIFICĂ**

1. Hormonoterapia trebuie încercată la toate cazurile netratate de cancer de prostată cu metastaze osoase dureroase. (C)

2. Radioterapia este o opţiune terapeutică valoroasă pentru metastazele osoase dureroase. (C)

3. Pentru metastazele cerebrale care induc cefalee, se recomandă asocierea de corticoterapie în doze mari şi radioterapie paleativă pe cutia craniană. (C)

4. Bisfosfonaţii trebuie să facă parte din tratamentul tuturor pacienţilor cu mielom multiplu. (A)

5. Bisfosfonaţii trebuie să facă parte din terapia pacienţilor cu cancer mamar şi metastaze osoase dureroase. (A)

**MANOPERE INTERVENŢIONALE PENTRU TRATAMENTUL DURERII ONCOLOGICE**

1. La pacienţii cu durere în etajul abdominal superior, mai ales la cei cu cancer pancreatic, există alternativa blocului neurolitic de plex celiac. (A)

2. La pacienţii la care durerea nu poate fi controlată prin alte mijloace se impune evaluarea în vederea unei manopere intervenţionale în vederea realizării analgeziei. (C)

**DCI: PREGABALINUM**

**I. Criterii de includere în tratamentul specific:**

- indicat pentru tratamentul durerii neuropate periferice şi centrale la adulţi;

- durerea neuropată din herpesul zoster (inclusiv durerea post-zonatoasă);

- durerea neuropată la pacienţii cu infecţie HIV (determinată de HIV şi/sau secundară tratamentului antiretroviral);

- neuropatia diabetică.

**II. Doze şi mod de administrare**

Doza variază între 150 şi 600 mg pe zi administrată în 2 sau 3 prize. Lyrica poate fi administrată cu sau fără alimente. Tratamentul cu pregabalin se iniţiază cu 150 mg pe zi. În funcţie de răspunsul individual şi de tolerabilitatea pacientului, doza poate fi crescută la 300 mg pe zi după un interval de 3 până la 7 zile şi, dacă este necesar, până la doza maximă de 600 mg pe zi, după încă un interval de 7 zile.

**III. Atenţionări şi precauţii speciale**

1. Administrarea la pacienţi cu insuficienţă renală: Reducerea dozei la pacienţii cu afectarea funcţiei renale trebuie individualizată în concordanţă cu clearance-ul creatininei. Pregabalinul se elimină în mod eficace din plasmă prin hemodializă (50% din medicament în 4 ore). Pentru pacienţii hemodializaţi, doza zilnică de pregabalin trebuie ajustată pe baza funcţiei renale. În completarea dozei zilnice, trebuie administrată o doză suplimentară imediat după fiecare 4 ore de şedinţă de hemodializă (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1. Ajustarea dozării pregabalinului pe baza funcţiei renale

**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

**| Clearance-ul | Doza totală de pregabalin\* | Regimul de dozare |**

**| creatininei | | |**

**| (CLcr) (ml/min) | | |**

**|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|**

**| | Doza de iniţiere | Doza maximă | |**

**| | (mg/zi) | (mg/zi) | |**

**|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|**

**| >/= 60 | 150 | 600 | BID sau TID |**

**|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|**

**| >/= 30 - < 60 | 75 | 300 | BID sau TID |**

**|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|**

**| >/= 15 - < 30 | 25 - 50 | 150 | O dată pe zi sau BID |**

**|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|**

**| < 15 | 25 | 75 | O dată pe zi |**

**|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|**

**| Suplimentarea dozei după hemodializă (mg) |**

**|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|**

**| | 25 | 100 | Doză unică+ |**

**|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|**

TID = divizată în trei prize, BID = divizată în două prize \* Doza totală de pregabalin (mg/zi) trebuie divizată în funcţie de regimul de administrare, exprimat în mg/doză

+ Doza suplimentară este unică

2. Administrare la pacienţi cu insuficienţă hepatică: Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii cu insuficienţă hepatică

3. Administrare la copii şi adolescenţi: Lyrica nu se recomandă copiilor cu vârsta sub 12 ani şi adolescenţilor (cu vârste cuprinse între 12 - 17 ani), deoarece datele disponibile privind siguranţa şi eficacitatea sunt insuficiente

4. Administrare la vârstnici (cu vârsta peste 65 ani): La pacienţii vârstnici este necesară reducerea dozei de pragabalin din cauza scăderii funcţiei renale

**IV. Reacţii adverse**

Cele mai frecvente reacţii adverse raportate au fost ameţeală şi somnolenţă. Reacţiile adverse au fost, de obicei, de intensitate uşoară până la moderată.

**V. Criterii de limitare a tratamentului:**

Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Deoarece există date limitate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă, pregabalin trebuie utilizat cu precauţie la aceşti pacienţi. Nu sunt disponibile date suficiente privind întreruperea tratamentului cu medicamente antiepileptice administrate concomitent atunci când s-a realizat controlul convulsiilor cu pregabalin, şi care să susţină monoterapia cu pregabalin.

În conformitate cu practica clinică actuală, unii pacienţi diabetici care au câştigat în greutate în timpul tratamentului cu pregabalin pot necesita ajustarea medicaţiei hipoglicemiante.

Nu sunt disponibile date adecvate privind utilizarea pregabalinului de către femeile gravide.

**PROTOCOL PENTRU TERAPIA MEDICAMENTOASĂ CRONICĂ A EPILEPSIEI**

**Principii terapeutice generale:**

1. Prima criză epileptică nu se tratează decât dacă:

- se însoţeşte de modificări EEG caracteristice;

- există în antecedentele personale recente crize epileptice de alt tip decât cel actual;

- criza însoţeşte o leziune cerebrală definită obiectivabilă (imagistic sau prin altă metodă);

- criza face parte din tabloul clinic al unui sindrom epileptic.

2. Tratamentul cronic al epilepsiei se face de regulă, **cu un singur medicament antiepileptic** din categoria celor indicate pentru tipul de criză respectiv (v. mai jos), administrat în doze optime (care pot urca până la doza maximă recomandată a acelui medicament sau doză maximă tolerată - care poate fi mai mică decât doza maximă recomandată).

3. Dacă la primul medicament utilizat dintre cele recomandate crizele nu sunt complet controlate (în condiţiile de la punctul 2), se va schimba tratamentul cu un alt medicament dintre cele recomandate pentru tipul de criză respectiv, de asemenea **în terapie monodrog**, după aceleaşi principii ca cele de mai sus.

4. Dacă nici la al doilea medicament nu se obţine un răspuns terapeutic optim, se poate trece fie la terapie monodrog cu un al treilea medicament recomandabil fie la o **asociere de două medicamente**, dintre asocierile recomandate pentru tipul de criză respectiv, fiind foarte puţin probabil că se va obţine un răspuns bun la încercări ulterioare de terapie monodrog, dacă diagnosticul a fost corect şi dacă treptele de terapie de mai sus au fost corect realizate.

5. Dacă răspunsul terapeutic la o asociere de 2 medicamente antiepileptice corect alese continuă să nu fie satisfăcător, pacientul trebuie spitalizat într-o clinică universitară de neurologie sau un centru specializat în epilepsie pentru reevaluare diagnostică şi terapeutică, unde se poate opta pentru: un alt medicament în terapie monodrog, o altă asociere de 2 medicamente sau **în mod cu totul excepţional şi bine argumentat ştiinţific de 3 medicamente antiepileptice**, tratament neurochirurgical, stimulare vagală sau altă metodă alternativă sau asociată terapiei medicamentoase.

**Medicamente recomandate pentru principalele tipuri de epilepsie la adult:**

**1. CRIZELE FOCALE/PARŢIALE:**

**- linia I: CARBAMAZEPINA, VALPROATUL**

**- linia II: FENITOINA, OXCARBAZEPINA, LEVETIRACETAM, LAMOTRIGINA,**

**TOPIRAMATUL, GABAPENTINA**

**- linia III: PREGABALINA (de asociere)**

**- asocieri: CARBAMAZEPINA + VALPROAT**

**VALPROAT + LAMOTRIGINA**

**CARBAMAZEPINA + LAMOTRIGINA**

**CARBAMAZEPINA + TOPIRAMAT**

**VALPROAT + TOPIRAMAT**

**CARBAMAZEPINA/VALPROAT + PREGABALINA/GABAPENTINA**

**CARBAMAZEPINA/VALPROAT + LEVETIRACETAM**

**CRIZE GENERALIZATE:**

**a. ABSENTE:**

**- linia I: VALPROAT sau ETHOSUXIMIDA**

**- linia II: LAMOTRIGINA sau TOPIRAMAT**

**- linia III: LEVETIRACETAM**

**- asocieri câte 2 între cele de mai sus**

**b. MIOCLONICE:**

**- linia I: VALPROAT**

**- linia II: LEVETIRACETAM, TOPIRAMAT**

**- linia III: CLONAZEPAM**

**- asocieri câte 2 între cele de mai sus**

**c. TONICO-CLONICE:**

**- linia I: VALPROAT, LAMOTRIGINA**

**- linia II: LEVETIRACETAM, CARBAMAZEPINA, TOPIRAMAT, FENITOINA**

**- linia III: OXCARBAZEPINA, GABAPENTINA, FENOBARBITAL**

**- asocieri: VALPROAT + oricare altul dintre cele de mai sus**

**LEVETIRACETAM + oricare altul dintre cele de mai sus**

**DCI: DEFEROXAMINUM**

**Definiţia afecţiunii**

Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar în:

- β-talasemia majoră şi intermedia

- sindroame mielodisplazice

- aplazie medulară

- alte anemii

- boli hemato-oncologice politransfuzate

În absenţa tratamentului chelator de fier evoluţia este progresivă spre deces prin multiple insuficienţe de organ datorate supraîncărcării cu fier.

**Criterii de includere**

pacienţi cu β-talasemie majoră cu vârste peste 2 ani;

după transfuzia a aprox. 20 unităţi concentrat eritrocitar sau la o valoare a feritinei serice în jur de 1000 µg/l.

Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Dozele standard

la copii 20 - 40 mg/Kgc (nu se depăşeşte 40 mg/Kgc)

la adult 50 - 60 mg/Kgc

în perfuzie subcutanată lentă pe parcursul a 8 - 12 ore/zi, minim 6 nopţi/săptămână prin intermediul unei pompiţe portabile;

în funcţie de vârsta pacientului, greutate şi nivelul feritinei serice cu păstrarea indexului terapeutic (doza medie zilnică de Desferal în mg/Kgc/valoarea feritinei serice în µg/l) sub 0,025;

se asociază vitamina C în doză limitată la 2 - 3 mg/Kgc/zi (oral şi numai timpul perfuziei);

Chelarea intensivă cu deferoxamină - infuzie continuă 24 ore intravenos sau subcutanat are următoarele indicaţii:

persistenţa valorilor crescute ale feritinei serice;

boală cardiacă semnificativă;

înaintea sarcinii sau transplantului medular.

(doză 50 - 60 mg/Kgc/zi)

**Monitorizarea tratamentului**

la fiecare 3 luni:

feritina serică;

monitorizarea creşterii longitudinale şi greutăţii corporale la pacienţii pediatrici;

control oftalmologic şi audiologic de specialitate înaintea începerii tratamentului şi la 3 luni pentru pacienţii cu concentraţii plasmatice ale feritinei serice scăzute şi anual în rest;

bianual evaluarea funcţiei cardiace;

anual evaluarea funcţiei endocrine.

**Criterii de excludere din tratament**

Reacţii adverse:

sistemice cronice:

oculare;

auditive;

displazia cartilaginoasă a oaselor lungi şi coloanei vertebrale asociate cu tulburări de creştere la copiii mici;

sindrom pulmonar acut;

reacţii senzitive generalizate;

reacţii cutanate locale severe;

hipersensibilitate la deferoxamină (şoc anafilactic, angioedem)

Co-morbidităţi:

insuficienţa renală severă;

Non-responder:

nu este cazul

Non-compliant:

datorită administrării subcutanate zilnice complianţa este scăzută la tratament.

**#M13**

***Prescriptori:*** *medicul hematolog sau oncolog*

**#B**

**COMISIA DE HEMATOLOGIE ŞI TRANSFUZII A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII PUBLICE**

**#M14**

***DCI: DEFERASIROXUM***

***I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:***

*- Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar în:*

*• beta-talasemia majoră şi intermedia*

*• sindroame mielodisplazice*

*• aplazie medulară*

*• alte anemii*

*• boli hemato-oncologice politransfuzate*

*• transplant medular*

*- Evoluţie progresivă spre deces în absenţa tratamentului transfuzional şi a tratamentului chelator de fier.*

***II. CRITERII DE INCLUDERE:***

*- vârsta* ***peste 5 ani***

*- pacienţi cu* ***beta-talasemie majoră*** *cu* ***transfuzii de sânge frecvente*** *(>/= 7 ml masă eritrocitară/Kgc şi pe lună);*

*- când terapia cu* ***Deferoxamină*** *este* ***contraindicată sau*** *este considerată* ***inadecvată*** *la următoarele grupe de pacienţi:*

*• pacienţi cu alte anemii;*

*• pacienţi cu vârste între 2 şi 5 ani;*

*• pacienţi cu beta-talasemie majoră şi cu supraîncărcare cu fier datorată transfuziilor mai puţin frecvente (< 7 ml masă eritrocitară/Kgc şi pe lună).*

***III. TRATAMENT*** *(doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):*

*- după transfuzia a aprox. 20 unităţi masă eritrocitară sau feritinemie în jur de 1000 µg/l;*

*-* ***doza iniţială*** *de* ***20 mg/Kgc/zi;***

*-* ***dacă preexistă supraîncărcare*** *cu fier doza recomandată este de* ***30 mg/Kgc/zi****;*

*- la valori ale* ***feritinei serice sub 1000 µg/l*** *încărcarea cu fier este controlată cu o doză de* ***10 - 15 mg/Kgc/zi;***

*- tratament zilnic în funcţie de valoarea feritinei serice, pentru obţinerea unei balanţe negative a fierului.*

***IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Test | Frecvenţă |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Feritinemie | lunar |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Creatinemie | - de două ori înainte de începerea tratamentului |*

*| | - săptămânal în prima lună după începerea tratamentului |*

*| | sau după modificarea dozei, lunar după aceea |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Clearence al | - înainte de începerea tratamentului; |*

*| creatininei | - săptămânal în prima lună după începerea tratamentului |*

*| | sau după modificarea dozei, lunar după aceea |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Concentraţii | lunar |*

*| plasmatice ale | |*

*| transaminazelor | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Proteinurie | lunar |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Indicatori ai | după cum este necesar |*

*| funcţiei tubulare | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Testare auditivă | înainte de începerea tratamentului şi apoi anual |*

*| şi oftalmologică | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:***

***- Reacţii adverse:***

*• creşteri persistente şi progresive ale concentraţiilor plasmatice ale* ***transaminazelor*** *hepatice;*

*• creşteri ale valorilor* ***creatinemiei*** *(> 33% faţă de valoarea iniţială) sau scăderi ale valorilor clearence-ului creatininei (< 60 ml/min.);*

*• modificări semnificative ale rezultatelor* ***testelor auditive şi oftalmologice****;*

*•* ***reacţii grave de hipersensibilitate*** *(şoc anafilactic şi angioedem).*

*-* ***Co-morbidităţi:***

*•* ***insuficienţa renală*** *sau disfuncţii renale semnificative;*

*•* ***insuficienţă hepatică severă****;*

*-* ***hipersensibilitate*** *la substanţa activă a deferasirox-ului sau la oricare dintre excipienţi;*

*-* ***sarcina.***

***VI. PRESCRIPTORI:***

*- medicul hematolog*

**#B**

**DCI: SEVELAMER**

**Indicaţii**

Administrarea sevelamer hidroclorid este recomandată ca terapie de linia a doua în tratamentul hiperfosfatemiei în BCR stadiul 5D în cazuri selecţionate, la bolnavi dializaţi: cu hiperfosfatemie (> 5,5 mg/dL) persistentă chiar după 4 săptămâni de tratament adecvat (restricţie dietetică de fosfaţi, ajustarea dozelor de săruri de calciu la conţinutul în fosfaţi al alimentelor ingerate, adecvarea dializei) şi după o cură scurtă (4 săptămâni) de hidroxid de aluminiu sau atunci când există contraindicaţii ale sărurilor de calciu [(calcificări ectopice extinse, hipercalcemie (calcemiei totală corectată > 10,2 mg/dL, calciu ionic seric > 5,4 mg/dL), iPTH < 150 pg/mL (sub 2 - 3 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) la două determinări consecutive].

**Tratament**

**Ţinta tratamentului**

Controlul concentraţiei fosfaţilor serici (3,5 - 5,5 mg/dL).

**Doze**

Doza de iniţiere:

1. 800 mg de 3 ori pe zi, la bolnavi care nu primeau anterior săruri de calciu, dacă fosfatemia este 5,6 - 7,5 mg/dL şi la bolnavii anterior trataţi cu săruri de calciu în doză < 3 g/zi;

2. 1,6 g de 3 ori pe zi, la bolnavi care nu primeau anterior săruri de calciu, dacă fosfatemia este > 7,5 mg/dL şi la bolnavii anterior trataţi cu săruri de calciu în doză > 3 g/zi.

Ajustarea dozei este recomandată după 2 - 3 săptămâni de tratament, în funcţie de fosfatemie:

1. > 5,6 mg/dL - se creşte fiecare doză cu 400 - 800 mg;

2. între 3,5 - 5,5 mg/dL - se menţine aceeaşi doză;

3. < 3,5 mg/dL - se scade fiecare doză cu 400 - 800 mg.

**Monitorizare**

1. calcemia (calciu ionic, calcemie totală corectată), fosfatemia şi produsul fosfo-calcic - săptămânal până la atingerea valorilor ţintă şi la bolnavii în tratament concomitent cu activatori ai receptorilor vitaminei D, apoi lunar;

2. iPTH - semestrial (în absenţa tratamentului cu activatori ai receptorilor vitaminei D);

3. bicarbonatul seric - la 2 săptămâni interval în faza de iniţiere a tratamentului, apoi lunar;

4. colesterolemia, trigliceridemia trebuie monitorizate trimestrial şi probele de coagulare - semestrial.

**Întreruperea administrării**

Este recomandată în caz de scădere a fosfatemiei sub 3,5 mg/dL, persistentă chiar după scăderea dozelor la două determinări lunare consecutive.

**Prescriptori**

Prescrierea şi monitorizarea tratamentului cu sevelamerum hidrocloricum va fi efectuată de către medicii nefrologi. Bolnavilor dializaţi nu li se pot prescrie şi elibera reţete prin farmacii cu circuit deschis pentru sevelamerum hidrocloricum, deoarece tratamentul tulburărilor metabolismului mineral este inclus în serviciul de dializă.

**DCI: AMINOACIZI, INCLUSIV COMBINAŢII CU POLIPEPTIDE**

**Indicaţii**

Tratamentul cu cetanalogi ai aminoacizilor esenţiali este indicat pacienţilor cu Boală cronică de rinichi (BCR) stadiile:

1. 4 şi 5 (eRFG </= 30 mL/min/1.73 m2), stare de nutriţie bună (SGA A/B, serinemie > 3 g/dL), complianţă anticipată bună la dietă, pentru încetinirea degradării funcţiei renale şi/sau întârzierea momentului iniţierii tratamentului de substituţie a funcţiilor renale la bolnavi cu BCR în stadiile 4 şi 5.

2. 5D cu stare de nutriţie alterată (SGA B/C, serinemie < 3 g/dL) şi co-morbidităţi (diabet zaharat, insuficienţă cardiacă), pentru ameliorarea stării de nutriţie.

**Tratament**

**Ţinta tratamentului**

1. Reducerea/stoparea reducerii eRFG

2. Ameliorarea stării de nutriţie (creşterea serinemiei, ameliorarea SGA)

**Doze**

1. Pacienţii cu BCR stadiul 4 - 5: 1 tb/5 kg corp-zi, repartizată în 3 prize, la mese, în asociere cu modificarea dietei: aport de 30 - 35 kcal/kg/zi şi de 0,3 g proteine/kg/zi (fără proteine cu valoare biologică mare), pe toată durata tratamentului;

2. Pacienţi cu BCR stadiul 5D: 1 tb/5 kg corp-zi, repartizată în 3 prize, la mese, în asociere cu o dietă care asigură un aport de 30 - 35 kcal/kg/zi, pe toată durata tratamentului.

**Monitorizarea bolnavilor**

Presupune urmărirea: parametrilor funcţiei renale - lunar (eRFG, proteinurie), parametrilor metabolici - trimestrial (uree serică şi urinară, calcemie, fosfatemie, bicarbonat seric); parametrilor stării de nutriţie - semestrial (jurnal dietetic, indice de masă corporală, procent din masă corporală standard, masă grăsoasă, SGA), respectiv trimestrial (serinemie, proteină C reactivă).

**Criterii de excludere din tratament**

1. Apariţia semnelor viscerale ale uremiei (pericardită, tulburări gastro-intestinale, encefalopatie), dezechilibre hidro-electrolitice severe şi reducerea eRFG sub 10 mL/min, cu necesitatea iniţierii dializei.

2. Refuzul sau non-complianţa bolnavului faţă de protocolul dietetic/terapeutic.

3. Apariţia semnelor de malnutriţie protein-calorică (SGA C, albuminemie < 3 g/dL).

4. Lipsa de ameliorare a semnelor de malnutriţie după 6 luni, la pacienţii cu BCR stadiul 5D.

**Prescriptori**

Tratamentul va fi prescris de medici nefrologi.

**Condiţii de prescriere**

Conform protocolului: Ketosteril(R).

**#M5**

***DCI: ERDOSTEINUM***

*A) ADULŢI > 40 ANI*

*I. Definiţia afecţiunii*

*Bronhopneumopatia obstructivă cronică este o boală a căilor aeriene şi parenchimului pulmonar ce determină obstrucţie difuză a căilor aeriene incomplet reversibilă; exacerbările şi bolile cronice concomitente pot contribui la severitatea bolii la anumiţi pacienţi. Diagnosticul de BPOC necesită prezenţa obstrucţiei difuze a căilor aeriene incomplet reversibile demonstrate pe o spirometrie:*

*- de calitate bună: minimum 3 manevre valide, diferenţa dintre cele mai mari două valori ale VEMS şi CV fiind < 150 ml;*

*- efectuată postbronhodilatator: la 15 - 30 de minute după administrarea a 200 - 400 mcg de salbutamol inhalator;*

*- care prezintă valoarea raportului VEMS/CV < 0,7.*

*II. Stadializarea afecţiunii*

*Stadializarea afecţiunii se face în principal în funcţie de severitatea obstrucţiei bronşice (mai precis de valoarea VEMS postbronhodilatator), conform clasificării GOLD.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Stadiu | VEMS postbronhodilatator |*

*| | (% din valoarea prezisă) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| GOLD 1 | > 80% |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| GOLD 2 | 50 - 79% |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| GOLD 3 | 30 - 49% |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| GOLD 4 | < 30% |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Alte elemente ce influenţează deciziile terapeutice sunt:*

*- prezenţa bronşitei cronice definită prin prezenţa tusei şi expectoraţiei în majoritatea zilelor timp de minimum 3 luni pe an, minimum 2 ani consecutiv;*

*- numărul de exacerbări severe, definite prin agravări acute ale simptomelor (i.e. dispnee, tuse, expectoraţie) ce necesită o schimbare în tratament (administrare de corticosteroid sistemic sau antibiotic ori prezentare la camera de gardă sau spitalizare pentru exacerbare BPOC);*

*- prezenţa bolilor cronice concomitente.*

*III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.). Se recomandă tratamentul cu erdosteină la pacienţii: - cu vârstă > 40 de ani (rezultă din definiţia BPOC); - cu diagnostic de BPOC confirmat prin spirometrie (conform definiţiei de la pct. I); - VEMS postbronhodilatator < 70% din valoarea prezisă;*

*- cu simptome de bronşită cronică (conform definiţiei de la pct. II);*

*- cu istoric de minimum o exacerbare severă în ultimul an (conform definiţiei de la pct. II);*

*- care urmează un tratament de fond pentru BPOC cu cel puţin unul dintre medicamentele: anticolinergic cu durată lungă de acţiune (tiotropium), beta-2-agonist cu durată lungă de acţiune (salmeterol/formoterol/indacaterol) sau corticosteroid inhalator (beclometazonă/budesonid/fluticazonă/ciclesonid/mometazonă) timp de minimum 6 luni, cu persistenţa criteriului anterior.*

*IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)*

*Erdosteina se administrează în doză de 300 mg de două ori pe zi, minimum un an, posibil durată nelimitată.*

*V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)*

*Monitorizarea tratamentului este similară cu monitorizarea obişnuită a BPOC cu evaluare la interval minim de 3 luni şi maxim de un an a:*

*- gradului de dispnee (subiectiv);*

*- VEMS postbronhodilatator;*

*- numărului de exacerbări severe în ultimul an;*

*- bolilor cronice concomitente.*

*VI. Criterii de excludere din tratament*

*Erdosteina este contraindicată la pacienţii cu boală ulceroasă gastrointestinală activă, sarcină în evoluţie şi în perioada de alăptare.*

*Erdosteina va fi oprită la pacienţii care prezintă:*

*- efecte adverse importante intolerabile (în principal gastrointestinale: greaţă, vărsături, dureri abdominale, diaree);*

*- absenţa efectului benefic asupra BPOC evaluat la minimum un an (ameliorarea tusei şi expectoraţiei cronice, scăderea numărului de exacerbări).*

**#M13**

*VII. Prescriptori: Medici specialişti pneumologie şi medicină internă iniţiază tratamentul care poate fi continuat de medicii de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

**#M5**

*B) COPII ŞI ADOLESCENŢI CU GREUTATE CORPORALĂ > 15 KG*

*DCI Erdosteinum (DC Erdomed 175 mg/5 ml)*

*I. Indicaţii terapeutice:*

*Tratament secretolitic în afecţiunile acute şi cronice bronhopulmonare care sunt însoţite de o tulburare a producţiei şi transportului de mucus, pentru fluidificarea mucusului vâscos în afecţiunile acute şi cronice ale căilor respiratorii.*

*II. Doze şi mod de administrare:*

*- copii cu greutatea cuprinsă între 15 - 19 kg: 5 ml suspensie orală x 2/zi*

*- copii cu greutatea corporală cuprinsă între 20 - 30 kg: 5 ml suspensie orală x 3/zi*

*- copii cu greutatea corporală peste 30 kg şi adolescent: 10 ml suspensie orală x 2/zi*

*III. Medici prescriptori: Medicii din specialităţile pneumologie, pediatrie medicină internă şi medicină de familie.*

**#M6**

***PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU DIAGNOSTICUL ŞI TRATAMENTUL COPIILOR CU DEFICIT DE HORMON DE CREŞTERE***

*Bolile creşterii şi dezvoltării au o mare capacitate de influenţare a opiniei publice tocmai* ***prin impactul lor emoţional conjugat cu caracterul lor foarte vizibil precum şi cu prevalenţa lor considerabilă în cadrul patologiei cronice generale a copilului. Tulburările de creştere staturală prin deficit reprezintă statistic cel puţin 2,5% din populaţia infantilă 3 - 16 ani. Cifra procentuală este mare, chiar foarte mare şi ascunde*** *o cohortă impresionantă de frustrări şi de suferinţa pură din partea celor de la care societatea este pregătită cel mai puţin să suporte - copiii. Desigur nici frustrările părinţilor nu pot fi neglijate după cum nici cheltuielile pe care societatea le face pentru compensarea diferitelor handicapuri (de la tulburări auxologice la tulburări metabolice) rezultate din neaplicarea măsurilor (tratamentelor) necesare nu pot fi nici ele neglijate.*

*SCOPUL TRATAMENTULUI CU rhGH LA COPII*

*• Promovarea în termen scurt a unei creşteri liniare compensatorii la hipostaturali*

*• Promovarea creşterii lineare în termen lung la hipostaturali*

*• Atingerea potenţialului genetic şi familial propriu fiecărui individ; atingerea înălţimii finale a populaţiei normale, dacă este posibil*

*• Asigurarea securităţii terapeutice*

***I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU HORMON DE CREŞTERE***

***I. 1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratamentul cu rhGH***

*I. 1.1. Terapia cu rhGH (somatropinum) este indicată la* ***copiii cu deficienţă demonstrabilă de hormon de creştere (STH, GH)****, deficienţă demonstrabilă prin investigaţii biochimice, hormonale şi auxologice.*

*Următoarele aserţiuni merită luate în consideraţie în scopul maximizării beneficiului terapeutic:*

*a. Deficitul statural trebuie să fie 2,5 DS sau mai mare*

*b. Deficitul statural între -2 şi -2,5 DS şi viteza de creştere în ultimul an cu 2 DS sub media vârstei sau viteza de creştere în ultimii 2 ani cu 1,5 DS sub media vârstei.*

*c. La copiii cu deficit GH dobândit post iradiere sau postoperator creşterea deficitului statural cu 0,5 DS pe an*

*d. Vârsta osoasă trebuie să fie peste 2 ani întârziere*

*e. Copilul (în general peste 3 ani) trebuie să aibă 2 teste negative ale secreţiei GH (insulina, arginina hidroclorid/arginină hidroclorid-GHRH, clonidina, glucagon-propranolol, L-DOPA-propranolol) sau 1 test negativ şi o valoare a IGF I în ser mai mică decât limita de jos a normalului pentru vârstă.*

*f. La pacienţii de vârsta pubertară în vederea excluderii deficitului tranzitor de GH se poate efectua priming cu steroizi sexuali înaintea testării GH în dinamică.*

*Nanismul idiopatic este considerat o tulburare a axului GH - IGF1 şi are aceeaşi indicaţie de principiu dacă:*

*a. au statură mai mică sau egală -3 DS faţă de talia medie normală pentru vârstă şi sex;*

*b. statura mai mică de 1,5 DS faţă de talia medie parentală exprimată în DS*

*c. au VO normală sau întârziată faţă de vârsta cronologică*

*d. au IGF 1 normal sau mai mic pentru vârstă*

*e. fără istoric de boli cronice, cu status nutriţional normal, la care au fost excluse alte cauze de faliment al creşterii*

***Sindromul Russell Silver*** *este considerat o deficienţă de STH cu trăsături particulare şi are aceeaşi indicaţie de principiu.*

***Această indicaţie se codifică 251***

*I.1.2. Terapia cu rhGH (somatropin) este recomandabilă de asemenea* ***copiilor cu sindrom Turner şi sindrom Noonan*** *(TS şi TN). Următoarele aserţiuni merită luate în consideraţie în scopul maximizării beneficiului terapeutic:*

*a. diagnosticul şi tratamentul la vârstă cât mai mică (nu înainte de 3 ani de vârstă, totuşi)*

*b. introducerea la o vârstă adecvată a terapiei cu hormoni sexuali.*

***Această indicaţie se codifică 865***

*I.1.3. Terapia cu rhGH (somatropin) este recomandabilă la copiii cu* ***insuficienţă renală cronică*** *cu condiţia să aibă:*

***a.*** *talie </= -2 DS*

***b.*** *viteza de creştere mai mică de -2 DS/an*

*c. status nutriţional optim*

*d. anomaliile metabolice minimizate, filtratul glomerular peste 25 ml/min la nedializaţi*

*e. terapia steroidă redusă la minim.*

*În timpul terapiei este obligatoriu:*

*a. Asigurarea unui aport caloric adecvat şi a unui aport proteic optim*

*b. Corectarea anemiei*

*c. Corectarea acidozei (bicarbonat seric > 22 mEq/l)*

*d. Tratarea osteodistrofiei renale (Nivelul fosforului seric nu mai mare de 1,5 ori faţă de limita superioară pentru vârstă, PTH < 800 pg/ml pentru IRC std 5 şi PTH < 400 pg/ml pentru IRC std 2 - 4)*

*e. Administrare de derivaţi de vit. D*

***Această indicaţie se codifică 251***

*I.1.4. Terapia cu rhGH (somatropin) la* ***copiii mici pentru vârsta gestaţională (SGA, MVG)*** *este indicată şi este parte a acestui ghid. Terapia se administrează la copiii care:*

*a. Au greutatea la naştere sub 2 SD sau lungimea sub 2 SD raportat la valorile normale corespunzătoare vârstei gestaţionale*

*b. Au la 4 ani o statură </= -2,5 DS*

*c. Au vârsta osoasă normală/mai mică decât vârsta*

*d. Au IGF I mai mic sau normal pentru vârstă*

***Această indicaţie se codifică 261***

*I.1.5. Consideraţii tehnice*

*a. Standardele antropometrice recomandate sunt ale lui A Prader et al, Helv Paediatr Acta, 1989. (vezi anexe)*

*b. Aprecierea vârstei osoase corespunde atlasului Greulich & Pyle, 1959.*

*c. Valoarea limită (cutoff) pentru GH în cursul testelor este de 10 ng/ml inclus*

*d. Valorile greutăţii şi lungimii la naştere în funcţie de vârsta gestaţională vor fi apreciate conform tabelului anexat*

*e. DS talie medie parentală = [(DS talie mamă + DS talie tată) / 2] x 0,72*

***I.2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu rhGH***

***(\* evaluări nu mai vechi de 3 luni,***

***\*\* evaluări nu mai vechi de 6 luni):***

*a. criterii antropometrice\**

*b. radiografie pumn mână nondominantă pentru vârsta osoasă\*\*;*

*c. dozare IGF I\*;*

*d. dozare GH după minim 2 teste de stimulare (testele de la punctul 1.1)\*\*.*

*e. biochimie generală: hemogramă, glicemie, transaminaze, uree, creatinină\**

*f. dozări hormonale: explorarea funcţiei tiroidiene\*; atunci când contextul clinic o impune evaluarea funcţiei suprarenale sau gonadice\*.*

*g. imagistică computer-tomografică sau RMN a regiunii hipotalamo-hipofizare, epifizare, cerebrale\*\* (la pacienţii de la punctul 1.1).*

*h. în funcţie de categoria de pacienţi eligibili se mai recomandă: teste genetice, cariotip, filtrat glomerular\*, documentarea excluderii altei cauze de hipostatură (a se vedea fişa de iniţiere).*

***II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL DE TRATAMENT CU SOMATROPINUM LA COPIII CU DEFICIENŢĂ STATURALĂ***

*Deficienţa staturală produce invaliditate permanentă dacă nu este tratată. În această situaţie "prioritizarea" este inacceptabilă din punct de vedere etic, după normele europene. În cazuri de forţă, pacienţii cu deficienţă de hormon somatotrop trebuie să rămână în tratament în orice caz iar în rândurile lor ar trebui să primească tratament cei cu întârzierile staturale cele mai mari (4 - 6 deviaţii standard sub media vârstei).*

***III. SCHEMA TERAPEUTICĂ CU rhGH A COPIILOR CU DEFICIENŢĂ STATURALĂ***

*Terapia cu rhGH (somatropin) trebuie iniţiată şi monitorizată, în toate circumstanţele, de către un endocrinolog cu expertiză în terapia cu GH la copii.*

*Se administrează somatropină biosintetică în injecţii subcutanate zilnice în dozele recomandate pentru fiecare tip de afecţiune - în medie 25 - 75 mcg/kg corp/zi până la terminarea creşterii (a se vedea mai jos paragraful IV.3. "situaţii de oprire definitivă a tratamentului") sau apariţia efectelor adverse serioase (vezi prospectele). Administrarea preparatelor de somatropină biosimilare se face după scheme asemănătoare.*

***IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA COPIILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU rhGH (SOMATROPINUM)***

*IV.1. Evaluarea şi reevaluarea pacienţilor se face de către un medic specialist dintr-o clinică universitară de Endocrinologie sau cu compartiment de endocrinologie cu experienţă în terapia cu GH (Bucureşti, Craiova, Constanţa, Iaşi, Tg. Mureş, Cluj, Timişoara) numit evaluator.*

*Se apreciază la interval de 6 luni următorii parametri:*

*a. auxologici*

*b. de laborator (hemogramă, biochimie, IGF1, funcţie tiroidiană şi dacă este cazul adrenală, gonadică, evaluarea metabolismului glucidic anual în nanismele GH suficiente);*

*c. clinic (efecte adverse).*

*Problemele persistente şi necorectabile de aderenţă la tratament trebuie considerate parte a procesului de reevaluare.*

*IV.2. Criterii de apreciere a eficienţei terapiei:*

*În cursul primului an de tratament:*

*- în GHD un câştig DS talie de cel puţin 0,5*

*- în nanismele GH suficiente un câştig în DS talie de cel puţin 0,3*

*În cursul următorilor ani de tratament:*

*- reducerea progresivă a deficitului statural (DS)*

*Rezultatul reevaluării poate fi:*

*• Ajustarea dozei zilnice*

*• Oprirea temporară sau definitivă a tratamentului.*

*Conduita faţă de pacienţii la care se declanşează spontan pubertatea (la vârsta normală) în timpul tratamentului cu somatropin*

*- se recomandă reevaluarea pacientului şi ajustarea dozelor în funcţie de rezultat*

*IV.3. Situaţii de oprire definitivă a tratamentului pentru promovarea creşterii:*

*- Vârsta osoasă 14 ani la fete şi 15,5 ani la băieţi sau*

*- Viteza de creştere sub 2,5 cm pe an sau*

*- Refuzul părinţilor, al susţinătorilor legali sau al copilului peste 12 ani*

**#M14**

***Prescriptori:*** *medici endocrinologi şi/sau medici nefrologi (pentru I. 1.3 - insuficienţa renală cronică). Aceştia vor asigura supravegherea evoluţiei clinice a pacientului, a corectitudinii administrării şi a complianţei între evaluări.*

**#M6**

***DCI: ACIDUM CLODRONICUM***

***I. INDICAŢII TERAPEUTICE:***

***Administrare orală:***

*• Tratamentul hipercalcemiei datorate patologiei maligne,*

*• Tratamentul metastazelor osoase osteolitice datorate patologiei maligne.*

***Administrare în perfuzie i.v.:***

*• Tratamentul hipercalcemiei datorate patologiei maligne.*

*II. DOZE şi MOD DE ADMINISTRARE:*

***Pentru administrare orală:***

*Doza zilnică recomandată este de 1600 mg clodronat disodic/zi în priză unică.*

*Dacă este necesar doza se poate creşte, ceea ce depăşeşte 1600 mg fiind recomandat a se administra separat (ca o a doua doză).*

*Deoarece clodronatul disodic este eliminat în principal pe cale renală, trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă renală, se recomandă ca dozajul să fie redus după cum urmează:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Gradul de | Clearance-ul | Doze |*

*| insuficienţă | creatininei | |*

*| renală | ml/min | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Uşoară | 50 - 80 ml/min | 1600 mg pe zi (nu este |*

*| | | recomandată reducerea |*

*| | | dozelor) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Moderată | 30 - 50 ml/min | 1200 mg/zi |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Severă | < 30 ml/min | 800 mg/zi |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Pentru administrare în perfuzie i.v.:***

*• 300 mg clodronat disodic/zi diluat în 500 ml sol. perfuzabilă (NaCl 0.9% sau soluţie perfuzabilă de glucoză 5%), perfuzie i.v. cel puţin 2 ore câteva zile consecutive până la normalizarea calcemiei (de obicei 5 zile, nu mai mult de 7 zile).*

*• la pacienţii cu insuficienţă renală, se recomandă ca dozajul să fie redus după cum urmează:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Gradul | Clearance-ul | Micşorarea |*

*| insuficienţei | creatininei | dozei, |*

*| renale | ml/min | cu (%) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Uşoară | 50 - 80 | 25 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Moderată | 12 - 50 | 25 - 50 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Severă | < 12 | 50 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***III. CONTRAINDICAŢII:***

*• Hipersensibilitatea cunoscută la bifosfonaţi*

*• Hipocalcemia*

*• Pacienţi trataţi cu bifosfonaţi la care s-a raportat osteonecroza*

***IV. PRESCRIPTORI:*** *Iniţierea se face de către medicii din specialităţile oncologie medicală sau hematologie, după caz. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau hematolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.*

**#M5**

***DCI: ACIDUM IBANDRONICUM***

***I. Indicaţii:***

*- ACIDUM IBANDRONICUM COMPR. FILM. 50 mg.*

*Prevenţia afectării osoase (fracturi patologice, complicaţii osoase care necesită radioterapie sau intervenţii chirurgicale) la pacienţii cu cancer de sân şi metastaze osoase.*

*- ACIDUM IBANDRONICUM conc. pt. sol. perf. 6 mg/6 ml.*

*Prevenţia afectării osoase (fracturi patologice, complicaţii osoase care necesită radioterapie sau intervenţii chirurgicale) la pacienţii cu cancer de sân şi metastaze osoase.*

*Tratamentul hipercalcemiei induse de tumoră cu sau fără metastaze osoase.*

***II. Doze şi mod de administrare:***

***·*** *6 mg. în perfuzie de 250/500 ml. (NaCl 0,9% sau ser glucozat 0,5%) în 15 min.*

***·*** *50 mg p.o. zilnic.*

*Dozele administrate trebuiesc corelate cu nivelul calciului plasmatic.*

*Administrarea se efectuează la intervale de 4 săptămâni.*

*La pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) se reduce doza la 2 mg/h în volum de 500 ml.*

***III. Contraindicaţii:***

*- Hipocalcemia;*

*- la pacienţii trataţi cu bisfosfonaţi la care s-a raportat osteonecroză (mai ales la nivelul maxilarelor).*

**#M6**

***IV. Prescriptori:***

*Iniţierea se face de către medicii din specialităţile oncologie medicală sau hematologie, după caz. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau hematolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.*

**#M5**

***ACIDUM PAMIDRONICUM***

***A. ONCOLOGIE***

***I. Indicaţii:***

*Metastaze osoase consecutive cancerului de sân.*

*Tratament de întreţinere în hipercalcemia din cancerele refractare la terapia antineoplazică.*

*Mielomul multiplu.*

***II. Doze şi mod de administrare:***

*60 - 90 mg. în perfuzie de 250/500 ml. (NaCl 0,9% sau ser glucozat 0,5%) în 2 - 4 ore.*

*Dozele administrate trebuie corelate cu nivelul calciului plasmatic.*

*Administrarea se efectuează la intervale de 4 săptămâni.*

*Nu este indicată la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min).*

***III. Contraindicaţii:***

*- Hipocalcemia;*

*- la pacienţii trataţi cu bisfosfonaţi la care s-a raportat osteonecroză (mai ales la nivelul maxilarelor).*

***IV. Prescriptori:*** *medici din specialitatea oncologie medicală; hematologie.*

***B. OSTEOGENEZA IMPERFECTĂ***

***I. Definiţia afecţiunii***

*Osteogeneza imperfectă este o boală genetică care apare în statisticele mondiale cu o incidenţă de 2 cazuri la 20,000 de noi născuţi vii.*

*În România nu există o statistică privind incidenţa acestei boli, dar din datele existente în Clinicile de Ortopedie numărul cazurilor noi pe an este în jur de 50. Poate corelaţia cu statisticile Clinicilor de Pediatrie să reflecte date mai apropiate de realitate.*

***II. Stadializarea afecţiunii***

*În literatură sunt descrise VIII tipuri de osteogeneză imperfectă, de diferite gravităţi, de la forme inaparente clinic la forme letale în mica copilărie. Aceste diferite tipuri au în comun o alterare a calităţii sau/şi cantităţii de colagent de tip I, cu scăderea importantă a mineralizării osoase şi predispoziţie la fracturi multiple.*

***III. Tratamentul*** *este complex şi de preferinţă multidisciplinar (pediatru, ortoped, recuperator) şi îşi propune:*

*- să crească rezistenţa mecanică a oaselor,*

*- să prevină apariţia fracturilor,*

*- să vindece fracturile existente şi să corijeze diformităţile osoase,*

*- să menţină mobilitatea.*

*Mijloacele terapeutice sunt:*

*- fizioterapia, care îşi propune să întărească musculatura şi să îmbunătăţească mobilitatea, prin mijloace blânde, micşorând riscul de fractură;*

*- ortezarea, cu atele, cârje etc. ca şi modificarea mediului în care locuieşte pacientul, pentru a-i asigura o cât mai mare autonomie;*

*- bisphosphonaţi, care prin împiedicarea rezorbţiei osoase măresc masa osoasă şi reduc incidenţa fracturilor;*

*- chirurgia, care tratează fracturile şi corectează diformităţile*

***IV. Tratamentul cu Bisphosphonaţi***

*Cel mai utilizat este* ***Acidum Pamidronicum****, în administrare ciclică*

***Criterii de includere:***

*- dureri osoase necesitând administrarea regulată de antalgice,*

*- fracturi recurente şi/sau tasări vertebrale*

*- diformităţi osoase severe,*

*- reducerea mobilităţii, utilizarea scaunului rulant,*

*- hipercalciurie semnificativă*

***Criterii de excludere:***

*- insuficienţă renală,*

*- sarcină*

*- deficienţă de vit. D - tratamentul poate fi utilizat numai după corectarea deficienţei de Vit. D.*

***Dozaj:***

*- copii sub 2 ani, 0,5 mg/kg/zi, 3 zile consecutiv, la interval de 3 - 4 luni, timp de 2 - 4 ani,*

*- copii peste 2 ani, 1 mg/kg/zi, 3 zile consecutiv, la interval de 3 - 4 luni, timp de 2 - 4 ani,*

*- adulţi, 60 mg, 1 dată la 2 săptămâni, timp de 6 săptămâni, doza totală 180 mg, se repetă după 6 luni.*

***Monitorizarea*** *se face pe baza:*

*- DEXA coloană şi şold, efectuată la începutul tratamentului şi apoi anual,*

*- radiografie AP şi Profil de coloană, efectuată la începutul tratamentului şi apoi la 6 luni,*

*- evoluţie clinică - dacă remiterea simptomatologiei nu se menţine pe toată durata dintre ciclurile de administrare, se poate relua mai repede administrarea, la copii doza nedepăşind 12 mg/zi/an.*

***V. Prescriptori***

*Medicul specialist ortoped iniţiază tratamentul care poate fi continuat de către medicul de familie pe bază de scrisoare medicală, în doza şi durata indicată de specialist.*

**#M5**

***ACIDUM ZOLEDRONICUM***

***I. Indicaţii:***

*Prevenirea manifestărilor osoase (fracturi patologice, compresie spinală, iradiere sau chirurgie osoasă sau hipercalcemie indusă de tumori) la pacienţi cu tumori maligne avansate, cu implicare osoasă.*

*Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori.*

***II. Doze şi mod de administrare:***

*4 mg în perfuzie de 250/500 ml. (NaCl 0,9% sau ser glucozat 0,5%) în 15 minute*

*Dozele administrate trebuie corelate cu nivelul calciului plasmatic.*

*Administrarea se efectuează la intervale de 4 săptămâni.*

*Nu este indicată la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)*

***III. Contraindicaţii:***

*- Hipocalcemia;*

*- la pacienţii trataţi cu bisfosfonaţi la care s-a raportat osteonecroză (mai ales la nivelul maxilarelor).*

***IV. Prescriptori:*** *medici din specialitatea oncologie medicală; hematologie*

**#M5**

***DCI: ACITRETINUM***

***I. Definiţia afecţiunii:*** *afecţiuni cutanate cu modificarea keratinizării (exemplu: psoriazis eritrodermic; psoriazis pustulos; psoriazis generalizat; tulburări severe de keratinizare: ihtioză congenitală, pitiriazis rubra pilar, boala Darier etc.; alte tulburări de keratinizare, rezistente la alte tratamente).*

***II. Stadializarea afecţiunii:*** *nu se aplică; diagnosticul este stabilit de medicul dermato-venerolog.*

***III. Criterii de includere*** *(vârstă, sex, parametri clinico-paraclinici etc.):*

*a. Diagnostic de afecţiune cu modificarea keratinizării autentificat de medic dermato-venerolog*

*b. Pentru femei la vârsta fertilă: semnarea consimţământului informat (vezi anexa)*

*c. Nu vor fi incluse femeile însărcinate sau care alăptează*

***IV. Tratament*** *(doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)*

*a. Pentru adulţi doza de iniţiere este de 30 - 75 mg/zi conform cu decizia medicului dermato-venerolog pentru 1 lună apoi doză de întreţinere de 10 - 50 mg/zi pentru 2 luni*

*b. Pentru copii doza de iniţiere este maxim 35 mg/zi*

*c. Curele se pot repeta la solicitarea medicului dermato-venerolog*

***V. Monitorizarea tratamentului*** *(parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)*

*a. Monitorizarea clinică şi paraclinică a tratamentului se realizează: la iniţierea tratamentului, la o lună de la iniţiere, la 3 luni de la iniţiere şi apoi trimestrial*

*b. Monitorizarea clinică urmăreşte suprafaţa leziunilor, indurarea leziunilor şi descuamarea leziunilor; pentru copii se va monitoriza creşterea osoasă; se monitorizează şi semnele şi simptomele hipervitaminozei A*

*c. Monitorizarea paraclinică urmăreşte: funcţia hepatică (TGO, TGP), colesterolul plasmatic, trigliceridele plasmatice, pentru copii se va monitoriza creşterea osoasă (radiografii osoase)*

***VI. Criterii de excludere*** *din tratament:*

*- Apariţia de reacţii adverse*

*- Pacient non-responder după 3 luni de la iniţierea tratamentului*

*- Pacient non-compliant - neprezentare la vizitele de monitorizare*

***VII. Reluare tratament*** *(condiţii) - nu este cazul; curele se pot repeta cu avizul medicului dermato-venerolog*

***VIII. Prescriptori:*** *medicul de specialitate dermatologie/venerologie*

**#M11**

***DCI: ATOMOXETINUM***

***I. Indicaţie***

*Atomoxetina este indicată în tratamentul tulburării cu deficit de atenţie/hiperactivitate (Attention deficit/Hyperactivity Disorder = ADHD) la copiii cu vârsta peste 6 ani, la adolescenţi şi la adulţi.*

*Tulburările hiperkinetice şi de deficit de atenţie sunt un grup distinct de tulburări psihice cu debutul cel mai frecvent în primii 5 ani de viaţă, frecvenţă mai mare la sexul masculin şi evoluţie îndelungată pe tot parcursul perioadei şcolare, uneori până la vârsta adultă. Se caracterizează, în principal, prin persistenţa unui comportament hiperactiv, impulsiv şi slab modulat, asociat cu deficit de captare şi menţinere a atenţiei în legătură cu activităţile obişnuite, simptome ce determină afectarea semnificativă a funcţionării globale.*

***II. Stadializarea afecţiunii***

*Debut înainte de vârsta de 5 ani.*

*Evoluţie stabilă pe parcursul copilăriei şi adolescenţei.*

*Prezenţă la vârsta adultă la 15 - 20% din pacienţii diagnosticaţi în copilărie cu această afecţiune*

***III. Criterii de includere***

***1. Copii peste 6 ani şi adolescenţi:*** *istoric, evaluare clinică şi întrunirea criteriilor ICD-10 de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenţie. Standardul de evaluare este prezenţa constantă a activităţii excesive în raport cu un context dat şi comparativ cu alţi copii de vârstă şi dezvoltare cognitivă similare. Variabilitatea comportamentală mare la copiii preşcolari impune precauţie în stabilirea diagnosticului la această categorie de pacienţi.*

***2. Adulţi:*** *istoric documentat din copilărie şi adolescenţă, continuitate în evoluţia bolii şi întrunirea criteriilor ICD-10 de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenţie. Standardul de evaluare este prezenţa continuă a simptomelor specifice până la vârsta adultă, afectarea semnificativă a funcţionării globale şi răspuns la tratamentul specific afecţiunii în antecedente. Reapariţia simptomelor specifice după un timp de absenţă impune atenţie la diagnosticul diferenţial, probabilitatea pentru altă tulburare psihiatrică actuală fiind mai mare.*

***IV. Tratament***

***1. Dozare***

*a) La copii şi adolescenţi cu greutate mai mică de 70 kg:*

*Doză de iniţiere: 0,5 mg/kgc/zi timp de 7 zile*

*Doză de întreţinere recomandată: 1 mg/kgc/zi*

*Doză maximă: 1,2 mg/kg/zi*

*b) La adolescenţi cu greutate mai mare de 70 kg şi adulţi:*

*Doză de iniţiere: 40 mg/zi timp de 7 zile*

*Doză de întreţinere recomandată: 80 mg/zi*

*Doză maximă: 100 mg/zi*

***2. Durată***

*a) La copii şi adolescenţi: 3 - 24 luni*

*b) La adulţi: 6 - 24 luni*

*În unele situaţii, durata tratamentului poate creşte în funcţie de persistenţa simptomatologiei şi gradul de afectare a funcţionării globale, pe baza evaluării de către medicul de specialitate a raportului risc-beneficiu.*

***V. Evaluare***

*a) La copii peste 6 ani şi adolescenţi:*

*Evaluare la fiecare 3 luni pe baza examenului psihiatric, a scalelor de evaluare specifice şi a informaţiilor primite de la părinţi şi supraveghetori, în cadrul unui program comprehensiv de stabilizare comportamentală individualizat pe caz*

*b) La adulţi:*

*Evaluare la fiecare 6 luni, pe baza examenului psihiatric şi a scalelor de evaluare specifice*

***VI. Monitorizare***

*a) La copii şi adolescenţi:*

*Risc suicidar, dezvoltare somatică şi psihică, examen neurologic, tensiune arterială, electrocardiogramă, greutate, interacţiuni medicamentoase*

*b) La adulţi:*

*Examen neurologic, examen oftalmologic, tensiune arterială, electrocardiogramă, interacţiuni medicamentoase*

***VII. Criterii de excludere***

*- Intoleranţă (hipersensibilitate, reacţii adverse)*

*- Absenţa sau insuficienţa răspunsului terapeutic*

*- Lipsa complianţei terapeutice*

**#M14**

***VIII. Prescriptori:*** *Medici din specialităţile psihiatrie/neuropsihiatrie pediatrică şi psihiatrie adulţi. Tratamentul poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

*Dacă medicul curant constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu atomoxetinum sau lipsa de complianţă a pacienţilor la terapie, va decide întreruperea terapiei şi/sau înlocuirea preparatului. Decizia de întrerupere a terapiei şi/sau înlocuirea preparatului va fi adusă şi la cunoştinţa medicilor care au continuat prescrierea, după caz.*

**#M6**

***DCI: METHYLFENIDATUM***

***I. Definiţia afecţiunii***

*Tulburările hiperkinetice şi de deficit atenţional sunt un sindrom distinct de tulburări psihice cu debut înainte de 5 ani, cu durată îndelungată, ce afectează predominant sexul masculin. Afectarea atenţiei şi hiperactivitatea sunt excesive pentru vârstă. Afectarea atenţiei include dificultăţi de concentrare, dispersia atenţiei, întreruperea prematură a activităţilor şi trecerea către altele. Se împleteşte cu hiperactivitatea, mişcarea excesivă, incapacitatea de control în situaţii structurate, dezinhibiţie, impulsivitate, dificultăţi şcolare.*

***II. Stadializarea afecţiunii***

*Debut timpuriu cu evoluţie relativ constantă de-a lungul copilăriei, o oarecare tendinţă de diminuare a hiperactivităţii după adolescenţă cu menţinerea frecventă a tulburărilor de atenţie în perioada de adult. Se pot adăuga tulburarea de opoziţie, tulburări de adaptare şcolară, tulburări de conduită.*

***III. Criterii de includere***

*Criterii ICD-10, chestionare psihologice.*

**#M14**

***IV. Tratament***

***Indicaţie:*** *copii cu vârsta peste 6 ani şi adolescenţi până la 18 ani, tinerii de la 18 la 26 de ani dacă sunt elevi, ucenici sau studenţi, dacă nu realizează venituri.*

***Perioada de tratament*** *este stabilită de medicul curant în funcţie de evoluţia simptomatologiei.*

*Metilfenidatum - forme farmaceutice cu eliberare prelungită în doze de 1,5 - 2 mg/kg/zi. Iniţierea se face cu doza minimă de 18 mg. Evaluarea terapiei se face după o săptămână. Creşterea dozei se face cu 18 mg. Doza se individualizează în funcţie de respondenţa terapeutică.*

*Metilfenidatum - forme farmaceutice cu eliberare modificată. Iniţierea se face cu doza minimă de 10 mg. Evaluarea terapiei se face după o săptămână. Creşterea dozei se face cu 10 mg. Doza se individualizează în funcţie de respondenţa terapeutică.*

**#M6**

***V. Monitorizarea tratamentului***

*Parametrii care se evaluează:*

*Starea clinică;*

*Eficienţă terapeutică;*

*Evoluţia stării somatice.*

***VI. Criterii de excludere:***

*Non-respondenţă la preparat;*

*Intoleranţa la preparat (hipersensibilitate, reacţii adverse);*

*Non-complianţă terapeutică;*

*Înlocuirea preparatului se poate face cu atomoxetina. Schimbarea preparatului va fi efectuată de medical curant care dispensarizează pacientul în funcţie de răspunsul la tratament, reacţii adverse.*

***VII. Reluarea tratamentului***

*Medicamentul se reia după perioade de pauză terapeutică, în situaţii de agravarea simptomatologiei, la accentuarea dificultăţilor de adaptare socială.*

**#M14**

***VIII. Prescriptori***

*Medicii din specialităţile psihiatrie, psihiatrie pediatrică/neuropsihiatrie infantilă.*

*Medicii din specialităţile neurologie şi neurologie pediatrică pentru formele simptomatice a ADHD cu comorbidităţi neurologice evidente, pentru o perioadă de 3 luni, după care, pentru evitarea comorbidităţilor psihiatrice este necesară reevaluarea diagnosticului şi tratamentului în colaborare cu un medic din specialităţile psihiatrie sau psihiatrie/neuropsihiatrie pediatrică.*

*Tratamentul poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală. Dacă medicul curant constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu metilfenidatum sau lipsa de complianţă a pacienţilor la terapie, va decide întreruperea terapiei şi/sau înlocuirea preparatului. Decizia de întrerupere a terapiei şi/sau înlocuirea preparatului va fi adusă şi la cunoştinţa medicilor care au continuat prescrierea, după caz.*

**#M13**

***DCI: ROTIGOTINUM***

*I. Indicaţii*

*Sub formă de monoterapie (fără levodopa), pentru tratarea semnelor şi simptomelor bolii Parkinson idiopatice, în stadiu incipient, iar în asociere cu levodopa este indicat în perioada de evoluţie şi în stadiile avansate ale bolii Parkinson, când efectul medicamentului levodopa diminuează sau devine inconstant şi apar fluctuaţii ale efectului terapeutic (fluctuaţii apărute către sfârşitul intervalului dintre doze sau fluctuaţii de tip "on-off").*

*II. Doze şi mod de administrare*

*Medicamentul se aplică o dată pe zi. Plasturele trebuie aplicat aproximativ la aceeaşi oră în fiecare zi. Plasturele rămâne fixat pe piele timp de 24 de ore şi va fi înlocuit ulterior cu un nou plasture, care trebuie aplicat într-un loc diferit.*

*În cazul în care pacientul uită să aplice plasturele la ora obişnuită sau dacă acesta se dezlipeşte, se va aplica un alt plasture pentru restul zilei respective.*

*Dozaj*

*Recomandările privitoare la dozaj se referă la doza nominală.*

*Dozajul la pacienţii cu boală Parkinson în stadiu incipient:*

*Se va începe cu o doză zilnică unică de 2 mg/24 ore, care apoi se va creşte în trepte săptămânale de câte 2 mg/24 ore, până la atingerea dozei eficace, fără a se depăşi însă doza maximă de 8 mg/24 ore.*

*La unii pacienţi poate fi eficace o doză de 4 mg/24 ore. La majoritatea pacienţilor, doza eficace este atinsă după 3 sau 4 săptămâni de tratament şi este de 6 mg/24 ore, respectiv 8 mg/24 ore.*

*Doza maximă este de 8 mg/24 ore.*

*Dozajul la pacienţii cu boală Parkinson în stadiu avansat, care prezintă fluctuaţii:*

*Se va începe cu o doză zilnică unică de 4 mg/24 ore, care apoi se va creşte în trepte săptămânale de câte 2 mg/24 ore, până la atingerea dozei eficace, fără a se depăşi însă doza maximă de 16 mg/24 ore.*

*La unii pacienţi poate fi eficace o doză de 4 mg/24 ore sau de 6 mg/24 ore. La majoritatea pacienţilor, doza eficace este atinsă după 3 până la 7 săptămâni de tratament şi este de 8 mg/24 ore, până la o doză maximă de 16 mg/24 ore.*

*Pentru dozele mai mari de 8 mg/24 ore, se pot utiliza mai mulţi plasturi pentru obţinerea dozei finale, de exemplu doza de 10 mg/24 ore poate fi obţinută prin asocierea unui plasture de 6 mg/24 h cu unul de 4 mg/24 h.*

*III. Prescriptori*

*Iniţierea tratamentului se va face de către medicii neurologi iar continuarea se poate face şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

**#M6**

***DCI: LEUPRORELINUM***

***A. CANCER DE PROSTATĂ***

***Cancerul de prostată*** *reprezintă principala neoplazie care afectează sexul masculin. În ceea ce priveşte incidenţa, aceasta este în continuă creştere din cauza tendinţei marcate de îmbătrânire a populaţiei. La nivel mondial se estimează că circa 33% dintre cancerele nou depistate sunt reprezentate de cancerul de prostată, cu o creştere medie estimată a incidenţei de aproximativ 2% pe an, până în anul 2015. Cancerul de prostată este responsabil de circa 9% din totalul deceselor specifice prin afecţiuni neoplazice.*

*Screeningul PSA practicat în ultimii ani pe scară largă a determinat diagnosticarea cancerului de prostată în stadii din ce în ce mai incipiente, în care pacienţii pot beneficia de terapii cu intenţie curativă precum prostatectomia radicală sau radioterapia. Consecinţele acestor abordări diagnostice şi terapeutice sunt:*

*- scăderea vârstei medii a pacienţilor în momentul stabilirii diagnosticului de la 70 de ani în 1986 la 62 de ani în 2004.*

*- reducerea incidenţei metastazelor în momentul diagnosticului de la 26% în 1986 la 3% în 2004.*

*- reducerea ratei mortalităţii specifice.*

*Tabloul clinic al pacienţilor cu cancer de prostată în momentul prezentării la medic poate cuprinde: PSA crescut, nodul(i) prostatici duri la tuşeul rectal, simptome sugestive pentru infecţie de tract urinar, obstrucţie vezicală, disfuncţie erectilă, simptomatologie sugestivă pentru diseminări metastatice (dureri osoase, dureri lombare joase, edeme gambiere).*

*Algoritmul de diagnostic al cancerului de prostată presupune:*

*- tuşeu rectal*

*- dozarea nivelului seric al PSA*

*- ultrasonografie transrectală*

*- biopsie în vederea stabilirii diagnosticului histopatologic de certitudine şi a scorului Gleason (cu excepţia pacienţilor vârstnici/a celor care refuză această manevră de diagnostic)*

*Stadializarea şi evaluarea gradului de risc al pacienţilor diagnosticaţi cu cancer de prostată sunt obligatorii anterior stabilirii conduitei terapeutice (vezi punctele I.2.A. şi I.3.A.).*

*În mod tradiţional, analogii LHRH - inclusiv acetatul de leuprorelină - au fost utilizaţi în terapia cancerului de prostată metastatic (N+ sau/şi M+) precum şi în stadiile avansate local (T3 şi T4). Recomandările terapeutice actuale s-au extins la toate stadiile cu risc crescut D'Amico de recidivă (T3-4 sau scor Gleason bioptic > 7 sau PSA seric > 20 ng/ml), precum şi la cele cu risc intermediar de recidivă, în prezenţa a cel puţin 2 factori de risc dintre: PSA între 10 şi 20 ng/ml, scor Gleason bioptic 7 sau stadiu clinic T2c (tumoră palpabilă în ambii lobi prostatici). Adjuvant prostatectomiei radicale hormonoterapia este standard terapeutic în cazurile pN+.*

*Acetatul de leuprorelină este un agonist LHRH (GnRH) care acţionează prin activare hipofizară cu creşterea iniţială a nivelurilor de LH şi FSH ce determină stimulare testiculară ("flare-up" testosteronic) urmată de fenomene de "downregulation" a receptorilor specifici hipofizari, cu reducerea nivelelor de LH şi FSH şi inhibiţie testiculară.*

*În cancerul de prostată local avansat, Acetatul de leuprorelină are eficacitate comparabilă cu terapii tradiţionale precum orhiectomia sau dietilstilbestrolul, în condiţiile unui profil de siguranţă şi tolerabilitate net superioare acestora, prin evitarea impactului psihologic negativ al orhiectomiei sau a efectelor secundare cardiovasculare importante ale dietilstilbestrolului.*

*Iniţierea precoce a terapiei hormonale cu Acetatul de leuprorelină la pacienţii cu cancer de prostată avansat ameliorează semnificativ şi durabil (până la 10 ani) intervalul liber până la progresia bolii şi conferă un avantaj statistic semnificativ de supravieţuire (specifică şi globală).*

*Terapia neoadjuvantă de deprivare androgenică cu Acetatul de leuprorelină asociată prostatectomiei radicale determină reducerea volumului prostatic la până la 50% dintre pacienţi şi poate contribui la scăderea valorilor serice ale PSA.*

*Terapia neoadjuvantă cu Acetatul de leuprorelină asociată radioterapiei este benefică pentru pacienţii cu cancer de prostată local avansat cu risc intermediar/crescut, determinând scăderea riscului de recurenţă locoregională şi biochimică, prelungirea intervalului de progresie liber de boală precum şi reducerea mortalităţii specifice.*

*Acetatul de leuprorelină este disponibil în trei forme de prezentare: lunară, trimestrială sau semestrială. Administrarea trimestrială sau semestrială creşte complianţa la terapie a pacienţilor prin reducerea numărului de injecţii precum şi a numărului de vizite medicale, ca urmare a sincronizării acestora cu ritmul recomandat al controalelor medicale periodice.*

*Studii clinice randomizate comparative şi meta-analize demonstrează că Acetatul de leuprorelină are eficacitate şi profil de siguranţă echivalente cu alţi analogi LHRH.*

***B. CANCER MAMAR***

*Acetatul de leuprorelină este un agonist LHRH (GnRH) care acţionează prin activare hipofizară cu creşterea iniţială a nivelurilor de LH şi FSH ce determină stimulare ovariană ("flare-up" estrogenic) urmată de fenomene de "downregulation" a receptorilor, cu reducerea nivelelor de LH şi FSH şi inhibiţie ovariană.*

*În cancerul mamar hormonosensibil la pacientele pre- şi perimenopauzale, Acetatul de leuprorelină este (alături de tamoxifen) opţiunea terapeutică standard. Date recente evidenţiază o prelungire a duratei recomandate a terapiei hormonale de la 2 ani la 5 ani. Acetatul de leuprorelină reprezintă o terapie adjuvantă eficace, ce poate oferi un avantaj de supravieţuire şi are un profil de siguranţă şi tolerabilitate superioare polichimioterapiei CMF. Aceste considerente legate de calitatea vieţii raportată la beneficiile terapeutice sunt deosebit de importante în alegerea dintre ablaţia ovariană cu analogi LHRH şi polichimioterapie.*

***I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN PROTOCOLUL de TRATAMENT cu ACETAT DE LEUPRORELINĂ***

***I. 1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină în cancerul de prostată***

*1. pacienţi cu cancer de prostată hormonosensibil cu indicaţie de terapie de privare androgenică primară (vezi mai jos) şi care nu acceptă castrarea chirurgicală sau la care aceasta este contraindicată*

*2. pacienţi cu cancer de prostată hormonosensibil în stadiu metastatic simptomatic, pentru ameliorarea simptomatologiei (terapie paleativă)*

*3. pacienţi cu cancer de prostată hormonosensibil în stadii local avansate, ca terapie neoadjuvantă/adjuvantă radioterapiei convenţionale*

*4. pacienţi cu cancer de prostată localizat şi volum prostatic > 50 cm3, ca terapie neoadjuvantă brahiterapiei (sau altei forme de terapie minim invazivă)*

*5. pacienţi cu cancer de prostată localizat cu risc intermediar sau crescut, ca terapie neo- şi/sau adjuvantă radioterapiei convenţionale şi/sau brahiterapiei.*

*6. ca tratament adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienţii cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii (de exemplu pN+).*

*7. recidiva biochimică, în faza hormonosensibilă, după iradiere +/- prostectomie*

***I.2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu acetat de leuprorelină la pacienţii cu cancer de prostată***

*- anamneză completă*

*- examen fizic complet*

*- teste sanguine: hemoleucogramă completă, PSA total seric, fosfatază alcalină serică, creatinină serică, glicemie, ALAT/ASAT.*

*- explorări radiologice: Rezonanţă magnetică multiparametrică prostatică sau ecografie transrectală (pentru stadializare); Radiografie toracică*

***I.3. Evaluări complementare pentru iniţierea tratamentului cu acetat de leuprorelină la pacienţii cu cancer de prostată***

*- RMN de corp întreg (superior scintigrafiei osoase pentru detectarea metastazelor osoase, respectiv tomografiei computerizate pentru metastazele ganglionare)*

*- suspiciunea de afectare a ganglionilor pelvini poate fi certificată confirmată doar prin biopsie (laparoscopie/chirurgie deschisă) deoarece nici un test radiologic neinvaziv nu este fiabil -> stadializare pN+*

*- scintigrafia osoasă se recomandă în cazul existenţei unei suspiciuni clinice de metastaze osoase sau dacă tumora este T3-4 sau slab diferenţiată (scor Gleason >7) sau PSA > 20 ng/l*

***II. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENŢILOR ÎN TRATAMENT CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ***

*Terapia cu acetat de leuprorelină se prescrie pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere expuse la punctul I.1.*

***SCHEME TERAPEUTICE RECOMANDATE PENTRU PACIENŢII CU CANCER DE PROSTATĂ ÎN TRATAMENT CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ***

*Acetatul de leuprorelină se administrează lunar (3,75 mg sau 7,5 mg), trimestrial (11,25 mg sau 22,5 mg) sau semestrial (45 mg), injectabil subcutanat sau intramuscular (în funcţie de produsul medicamentos).*

***1.*** *Terapie de privare androgenică primară la pacienţii cu cancer de prostată hormonosensibil în stadii avansate:*

***acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, 18 - 36 luni.***

***2.*** *Terapie paleativă la pacienţii cu cancer de prostată hormonosensibil în stadiu metastatic simptomatic:*

***acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, eventual intermitent, pe o perioadă stabilită de medicul specialist oncolog în funcţie de evoluţia simptomatologiei şi nivelul calităţii vieţii, care trebuie să fie superioară sub tratament comparativ cu lipsa acestuia. Obţinerea unui nivel seric de castrare (testosteron < 50 ng/ml) poate constitui un criteriu de întrerupere a terapiei cu acetat de leuprorelină (sau alţi analogi de LHRH)***

***3.*** *Terapie neoadjuvantă 2 - 4 luni/concomitentă (+ 2 luni) iradierii pentru:*

*3.a. pacienţi cu risc D'Amico intermediar (PSA între 10 - 20 ng/ml sau scor Gleason 7 sau T2c) sau cu risc estimat de afectare ganglionară > 15% sau "bulky disease" (formaţiune tumorală mare/> 50% biopsii pozitive):*

***acetat de leuprorelină, lunar, trimestrial sau semestrial timp de 2 - 9 luni anterior radioterapiei/brahiterapiei şi continuat timp de 4 luni după iniţierea acesteia***

*3.b. pacienţi cu risc crescut (scor Gleason 8 - 10/stadiu T3 cu scor Gleason 7):*

***acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial timp de 2 - 9 luni anterior radioterapiei +/- brahiterapiei şi continuat timp de 18 - 36 luni după iniţierea acesteia***

*3.c. pacienţi cu cancer de prostată cu risc D'Amico scăzut (T1-2a-b şi PSA < 10 ng/ml şi scor Gleason < 7) şi volum prostatic > 50 cm3, ca terapie neoadjuvantă, anterior brahiterapiei (BT) sau radioterapiei externe (RTE):*

***acetat de leuprorelină, lunar, trimestrial sau semestrial iniţiat cu circa 4 luni (2 - 6 luni) anterior BT sau RTE.***

***4.*** *Pacienţi cu cancer de prostată cu risc crescut (Scor Gleason 8 - 10 sau T3-, ca terapie adjuvantă radioterapiei convenţionale şi/sau brahiterapiei:*

***acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, timp de 2 - 3 luni anterior radioterapiei şi continuat timp de minim 6 luni după iniţierea acesteia (maxim 3 ani).***

***5.*** *Pacienţi pN+ sau cu risc mare de recurenţă biologică după prostatectomie radicală (pNo dar scor Gleason 8 - 10 sau timp de dublare a PSA </= 12 luni):*

*acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, timp de 2 ani*

***6.*** *Recidiva biochimică postiradiere (+/- prostatectomie radicală): HT intermitentă, cu perioade de hormonoterapie de 6 - 12 luni, alternând cu perioade de pauză, în funcţie de simptomatologia, calitatea vieţii pacientului, respectiv valorilor PSA. Orientativ, hormonoterapia poate fi reluată când PSA > 0.5 ng/ml post PR+RTE, respectiv când PSA > 3 ng/ml după RTE.*

*Doza de acetat de leuprorelină trebuie administrată integral (nu se fragmentează din cauza caracteristicilor de eliberare).*

*Administrarea se poate face subcutanat/intramuscular, sub supraveghere medicală. Asemeni altor medicamente cu administrare injectabilă, locurile de injectare trebuie schimbate periodic.*

*Deşi s-a demonstrat că suspensia este stabilă timp de 24 de ore după reconstituire, se recomandă aruncarea acesteia dacă nu este utilizată imediat.*

*Acetatul de leuprorelină poate fi administrat ca monoterapie (precedat/asociat cu 2 - 4 săptămâni de antiandrogeni) sau terapie combinată cu antiandrogeni > 1 lună (flutamidă, bicalutamidă).*

*Scheme recomandate de terapie combinată:*

*A. antiandrogen iniţiat simultan cu acetatul de leuprorelină şi continuat pe o perioadă de 2 - 4 săptămâni - pentru prevenirea efectelor de tip "flare up" testosteronic*

*B. antiandrogen iniţiat simultan cu acetatul de leuprorelină şi continuat pe o perioadă de minimum 6 luni - recomandat pentru pacienţii cu boală metastatică.*

***III. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE ÎN MONITORIZAREA PACIENŢILOR ÎN TRATAMENT CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ***

*Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor în tratament cu acetat de leuprorelină vor fi efectuate la interval de 3 - 6 luni de către medicul specialist oncolog.*

*Acestea includ:*

*- examen fizic complet;*

*- teste sanguine: hemoleucogramă completă, fosfatază alcalină serică, creatinină serică, PSA total seric +/- testosteron seric*

***IV. CRITERIILE DE EXCLUDERE DE LA TRATAMENTUL CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ ALE PACIENŢILOR CU CANCER DE PROSTATĂ***

***A.*** *Pacienţi care au contraindicaţii pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină: hipersensibilitate cunoscută la acetatul de leuprorelină, la nonapeptide similare sau la oricare dintre excipienţi*

***B.*** *Pacienţi cu cancer de prostată metastatic şi risc crescut de fenomene clinice de tip "flare up" testosteronic (tumori mari, afectare osoasă), a căror pondere reprezintă circa 4 - 10% din totalul cazurilor în stadiu M1.*

***V. 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.*

***B. ENDOMETRIOZA/LEIOMIOMATOZA UTERINĂ***

***CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC ŞI ALEGEREA SCHEMEI TERAPEUTICE PENTRU PACIENTELE CU ENDOMETRIOZĂ/LEIOMIOMATOZĂ UTERINĂ***

***Endometrioza*** *afectează circa 10% dintre femeile aflate în perioada fertilă, fiind responsabilă pentru aproximativ 15 - 25% dintre cazurile de durere pelviană şi corelându-se într-o manieră foarte strânsă cu simptomele de dismenoree.*

*Prevalenţa exactă a endometriozei este dificil de evaluat deoarece nu există până în acest moment tehnici de diagnostic non-invazive, "standardul de aur" fiind încă reprezentat de identificarea prin laparoscopie şi confirmarea prin examen histopatologic.*

*Terapia endometriozei este iniţiată frecvent pe criterii clinice şi/sau teste non-invazive (examen clinic, ultrasonografie) şi este adesea empirică, urmărind ameliorarea simptomatologiei clinice anterior unui eventual diagnostic laparoscopic.*

*Metodele terapeutice adresate endometriozei sunt chirurgicale (excizia implantelor endometriale, efectuată de obicei cu ocazia laparoscopiei exploratorii) şi/sau medicale: antiinflamatorii nesteroidiene, contraceptive orale, progestative, norethindone, dispozitive intrauterine cu eliberare de levonogesterel, Depo-provera, agonişti ai GnRH (LHRH), danazol.*

*Acetatul de leuprorelină este un agonist GnRH care acţionează prin activare hipofizară cu creşterea iniţială a nivelurilor de LH şi FSH ce determină stimulare ovariană ("flare-up" estrogenic) urmată de fenomene de "downregulation" a receptorilor, cu reducerea nivelelor de LH şi FSH şi inhibiţie ovariană. De asemenea, există dovezi privitoare la mecanisme de acţiune complementare precum stimularea apoptozei şi reducerea proliferării celulare mediate de citokinele proinflamatorii (IL-1B şi VEGF).*

*Acetatul de leuprorelină este o medicaţie eficientă şi bine tolerată în terapia endometriozei, beneficiile constând în ameliorarea simptomatologiei dureroase precum şi în reducerea dimensiunilor lezionale. Durata recomandată a terapiei este de maximum 6 luni.*

*Există experienţă clinică privitoare la administrarea acetatului de leuprorelină pe termen lung (peste 6 luni) în asociere cu terapie de "add-back" (progesteron sau combinaţii estro-progestative) pentru tratamentul durerii pelviene cronice la pacientele cu endometrioză în stadii avansate. Avantajul asocierii terapiei "add-back" constă în prevenirea efectelor secundare de tip "flare-up" estrogenic precum şi în prevenirea demineralizărilor osoase secundare terapiei de lungă durată cu agonişti GnRH.*

*De asemenea, dovezi clinice recente susţin administrarea acetatului de leuprorelină pentru terapia infertilităţii asociate endometriozei. Studii clinice atestă că terapia cu acetat de leuprorelină pe o perioadă de 3 - 6 luni anterior fertilizării in vitro creşte de peste patru ori rata de succes a sarcinii clinice.*

***Leiomiomatoza (fibromatoza) uterină*** *survine la 20 - 50% dintre femeile de vârstă fertilă, fiind cel mai frecvent tip de afecţiune tumorală benignă.*

*Simptomatologia clinică este extrem de asemănătoare cu cea a endometriozei: dureri pelviene/senzaţie de presiune intrapelvică, dismenoree, menometroragie, disfuncţia organelor reproducătoare precum şi a celor adiacente.*

*Este important de subliniat că leiomiomatoza uterină este cauza unui procent semnificativ de histerectomii (de exemplu circa 40% din totalul histerectomiilor practicate în SUA).*

*Fibroamele uterine sunt tumori dependente de mediul hormonal. Acest fapt justifică utilizarea acetatului de leuprorelină în tratamentul leiomiomatozei uterine.*

*Mecanismul de acţiune sugerat constă în inhibiţia de către acetatul de leuprorelină a căilor de semnalizare mediate de estradiol şi progesteron, cu reducere consecutivă a dimensiunilor tumorale.*

*Administrarea acetatului de leuprorelină pe o perioadă de circa 3 - 4 luni preoperator determină, în afara reducerii semnificative a volumului uterin şi lezional, ameliorarea valorilor serice ale hemoglobinei şi hematocritului precum şi reducerea semnificativă a simptomatologiei dureroase pelviene.*

***I. CRITERII DE INCLUDERE A PACIENŢILOR ÎN PROTOCOLUL PENTRU TRATAMENTUL CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ***

***1. Categorii de paciente eligibile pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină***

*A. Paciente cu diagnostic/suspiciune clinică de endometrioză care nu acceptă intervenţia chirurgicală sau la care aceasta este contraindicată, pentru ameliorarea simptomatologiei*

*B. Paciente cu diagnostic/suspiciune clinică de endometrioză ca terapie adjuvantă pre- şi/sau postoperatorie*

*C. Paciente cu infertilitate secundară endometriozei, anterior fertilizării in vitro*

*D. Paciente cu diagnostic de leiomiomatoză uterină, ca terapie adjuvantă anterior intervenţiei chirurgicale (miomectomie/histerectomie)*

*E. Paciente perimenopauzale cu diagnostic de leiomiomatoză uterină şi care nu acceptă intervenţia chirurgicală sau la care intervenţia chirurgicală este contraindicată, pentru ameliorarea simptomatologiei*

***2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu acetat de leuprorelină***

*A. Anamneză completă (inclusiv cu istoricul menstrelor)*

*B. Examen fizic complet*

*C. Ultrasonografie pelviană*

*D. Examene de laborator: hemoleucogramă, VSH, sumar de urină, culturi endocervicale (gonococ, chlamidii)*

*E. Test de sarcină*

*F. Prezenţa leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic, (protocol operator) şi/sau histopatologic*

***3. Evaluări complementare pentru iniţierea tratamentului cu acetat de leuprorelină***

*A. Nivelul seric al CA-125 (normal < 35 UI/ml) - în anumite cazuri (de ex. paciente cu ascită/endometrioză severă cu infertilitate secundară)*

*B. Alte investigaţii paraclinice pentru cazuri speciale (conform deciziei medicului specialist ginecolog)*

***II. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTELOR CU ENDOMETRIOZĂ/LEIOMIOMATOZĂ UTERINĂ ÎN TRATAMENT CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ***

*Terapia cu acetat de leuprorelină se prescrie pacientelor care îndeplinesc criteriile de includere expuse la punctul I.1. de către medicul specialist ginecolog.*

***Scheme terapeutice recomandate:***

***1. Endometrioză***

***Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 6 luni***

***2. Endometrioză severă, dificil controlată***

*Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 6 luni*

*+*

*terapie "add-back" (progesteron sau combinaţii estro-progestative) în scopul prevenirii/reducerii efectelor secundare (de ex. bufeuri, insomnie, uscăciune vaginală, demineralizări osoase).*

***3. Endometrioză cu infertilitate secundară***

*Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 3 - 6 luni anterior fertilizării in vitro*

***4. Leiomiomatoză uterină***

***Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 6 luni***

*Doza de acetat de leuprorelină trebuie administrată integral (nu se fragmentează din cauza caracteristicilor de eliberare).*

*Administrarea se poate face subcutanat/intramuscular, sub supraveghere medicală. Asemeni altor medicamente cu administrare injectabilă, locurile de injectare trebuie schimbate periodic.*

*Deşi s-a demonstrat că suspensia este stabilă timp de 24 de ore după reconstituire, se recomandă aruncarea acesteia dacă nu este utilizată imediat.*

***Procedura de avizare a tratamentului endometriozei/leiomiomatozei cu acetat de leuprorelină***

*La iniţierea terapiei cu acetat de leuprorelină, avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru* ***3****/****6 luni*** *de tratament. Dacă medicul curant constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu acetat de leuprorelină sau lipsa de complianţă a pacienţilor la terapie, va transmite imediat Comisiei casei de asigurări de sănătate decizia de întrerupere a terapiei.*

***III. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE ÎN MONITORIZAREA PACIENTELOR ÎN TRATAMENT CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ***

*Reevaluările pentru monitorizarea pacientelor în tratament cu acetat de leuprorelină vor fi efectuate lunar de către un medic specialist ginecolog.*

*Acestea vor include evaluarea dismenoreei, a durerilor/sensibilităţii pelviene, a dispareuniei severe precum şi a induraţiei pelviene. Sensibilitatea şi induraţia pelviană vor fi evaluate prin examen fizic pelvian. Pentru evaluarea simptomatologiei dureroase se vor utiliza scale vizuale analoge (de ex. scalele de 4 puncte Biberoglu şi Behrman sau chestionarul cu 79 de puncte McGill).*

*Pentru cazurile la care se consideră oportună/necesară administrarea prelungită (peste 6 luni) de acetat de leuprorelină, se recomandă evaluarea prin osteotomodensitometrie a densităţii minerale osoase lombare la un interval de până la 12 luni de la iniţierea terapiei.*

***IV. CRITERIILE DE EXCLUDERE DE LA TRATAMENTUL CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ ALE PACIENTELOR CU ENDOMETRIOZĂ/LEIOMIOMATOZĂ UTERINĂ***

***A. Paciente care au contraindicaţii pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină:***

*1) hipersensibilitate cunoscută la acetatul de leuprorelină, la nonapeptide similare sau la oricare dintre excipienţi*

*2) femei gravide sau care intenţionează să rămână gravide în timpul acestui tratament*

*3) paciente cu sângerare vaginală nediagnosticată*

***B. Acetatul de leuprorelină trebuie administrat cu precauţie la femeile care alăptează.***

***V. PRESCRIPTORI:*** *Medici din specialitatea obstetrică ginecologie*

**#M6**

***DCI: GOSERELINUM***

***A. ONCOLOGIE***

***A. Definiţia afecţiunii:***

*• Cancer de sân diagnosticat în stadiu precoce (Goserelin, implant, 3,6 mg)*

*• Cancer de sân în stadiu avansat (Goserelin, implant, 3,6 mg)*

*• Cancer de prostată (Goserelin, implant, 3,6 mg şi Goserelin implant 10,8 mg)*

***B. Stadializarea afecţiunii:***

*• Cancer de sân în stadiu avansat (Stadiile III şi IV) (Goserelin implant, 3,6 mg)*

*• Cancer de sân diagnosticat în stadiu precoce (Stadiul I şi II) (Goserelin, implant, 3,6 mg)*

*• Cancer de prostată care răspunde la tratamentul hormonal (Goserelin, implant, 3,6 mg)*

*• Cancer de prostată (Goserelin implant 10,8 mg):*

*- Carcinomului de prostată metastazat;*

*- Carcinomului de prostată local avansat, ca o alternativă la orhiectomie bilaterală;*

*- Adjuvant al radioterapiei la pacienţii cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;*

*- Adjuvant înainte de radioterapie la pacienţii cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;*

*- Adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienţii cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii.*

***C. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):***

***1. Cancerul de sân*** *(Goserelin implant, 3,6 mg):*

*•* ***Vârstă, sex:*** *femei în premenopauză sau perimenopauză;*

*•* ***Parametrii clinico-paraclinici:***

*- cancerului de sân în stadiu avansat care răspunde la tratamentul hormonal.*

*- cancer de sân diagnosticat în stadiul precoce, cu receptori pentru estrogen, ca alternativă la chimioterapie*

***2. Cancerul de prostată:***

***- Goserelin implant, 3,6 mg:***

***Vârstă, sex:*** *bărbaţi*

***Parametrii clinico-paraclinici:*** *cancer de prostată care răspunde la tratament hormonal.*

***Goserelin implant, 10,8 mg:***

*•* ***Vârstă, sex:*** *bărbaţi*

*•* ***Parametrii clinico-paraclinici:***

*- în tratamentul carcinomului de prostată metastazat;*

*- în tratamentul carcinomului de prostată local avansat, ca o alternativă la orhiectomie bilaterală;*

*- ca tratament adjuvant al radioterapiei la pacienţii cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;*

*- ca tratament adjuvant înainte de radioterapie la pacienţii cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;*

*- ca tratament adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienţii cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii.*

***D. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):***

***Doza:***

*• 3,6 mg goserelin (un implant Goserelinum), injectabil subcutanat, în peretele abdominal anterior, la fiecare 28 zile sau 10,8 mg goserelin implant, injectabil subcutanat, în peretele abdominal anterior, la fiecare 12 săptămâni.*

***Perioada de tratament:***

***- Goserelin implant, 3,6 mg:***

*În cancerul de sân incipient: cel puţin 2 ani sau 5 ani la pacientele cu risc crescut şi/sau HER2 pozitiv*

***- Goserelin implant 10,8 mg:*** *În tratamentul adjuvant al radioterapiei în tratamentul cancerului de prostată avansat, durata hormonoterapiei este de 3 ani.*

*Durata optimă a tratamentului adjuvant nu a fost stabilită; într-un studiu clinic comparativ s-a demonstrat că tratamentul adjuvant cu Goserelinum timp de 3 ani, determină ameliorarea semnificativă a duratei de supravieţuire comparativ cu radioterapia izolată (Goserelin implant 10,8 mg).*

***E. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)***

***Parametrii clinico-paraclinici:***

***Cancerul de sân:***

*• examen fizic,*

*• examene de laborator ale sângelui,*

*• imagistica (Rx, echo sau CT - acolo unde este necesar, în funcţie de evoluţia bolii)*

***Cancerul de prostată:***

*• monitorizarea PSA;*

*• creatinina, hemoglobina şi monitorizarea funcţiei hepatice;*

*• scintigrafie osoasă, ultrasunete şi radiografie pulmonară.*

***Periodicitate:***

*În cancerul de sân avansat: evaluarea răspunsului după primele 3 luni de tratament, apoi ori de câte ori este necesar, în funcţie de evoluţia bolii.*

*În cancerul de sân incipient: examen fizic la fiecare 3 - 6 luni în primii 3 ani, la fiecare 6 - 12 luni pentru următorii 3 ani, apoi anual. Mamografie ipsilaterală şi contralaterală la fiecare 1 - 2 ani.*

*În cancerul de prostată fără metastaze la distanţă (M0), urmărirea pacienţilor se face la fiecare 6 luni.*

*În cancerul de prostată cu metastaze la distanţă (M1) urmărirea pacienţilor se face la fiecare 3 - 6 luni.*

***F. Criterii de excludere din tratament:***

*•* ***Reacţii adverse:*** *nu este cazul, dar criteriu de excludere poate fi oricare dintre următoarele:*

***Contraindicaţii pentru goserelin implant 3,6 mg:***

*Hipersensibilitate la goserelin, la alţi analogi LHRH sau la oricare dintre excipienţi.*

*Sarcină*

*Utilizarea goserelin în timpul alăptării nu este recomandată*

*Goserelin nu este indicat la copii*

***Contraindicaţii pentru goserelin implant 10,8 mg:***

*Hipersensibilitate la goserelină, la alţi analogi LHRH (cum sunt: goserelină, leuprorelină, triptorelină, buserelină) sau la oricare dintre excipienţi.*

***G. 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*

***B. ENDOMETRIOZA***

***A. Definiţia afecţiunii:***

*• Endometrioză*

***B. Stadializarea afecţiunii:***

*• Endometrioză stadiile I, II, III şi IV*

***C. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):***

*- vârstă, sex: femei diagnosticate cu endometrioză*

*- parametrii clinico-paraclinici: prezenţa leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic, (protocol operator) şi/sau histopatologic*

**#M14**

***D. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):***

*• doza: 3,6 mg goserelin (un implant), injectabil subcutanat, în peretele abdominal anterior, la fiecare 28 zile.*

*• perioada de tratament: numai pe o perioadă de 6 luni.*

*Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)*

*• parametrii clinico-paraclinici:*

*-* ***clinic:*** *ameliorează simptomatologia, inclusiv durerea*

*-* ***paraclinic:*** *reduce dimensiunile şi numărul leziunilor endometriale.*

*• periodicitate: evaluarea răspunsului după primele 3 luni de tratament, apoi ori de câte ori este necesar, în funcţie de evoluţia bolii.*

*Dacă medicul curant constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu goserelinum sau lipsa de complianţă a pacienţilor la terapie, va decide de întreruperea terapiei.*

**#M6**

***Procedura de avizare a tratamentului endometriozei cu goserelinum***

*La iniţierea terapiei cu goserelinum, avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru* ***3****/****6 luni*** *de tratament cu 3,6 mg goserelinum la fiecare 28 de zile.*

*Dacă medicul curant constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu goserelinum sau lipsa de complianţă a pacienţilor la terapie, va transmite imediat Comisiei casei de asigurări de sănătate decizia de întrerupere a terapiei.*

***E. Criterii de excludere din tratament:***

*• Contraindicaţii:*

*Hipersensibilitate la goserelin, la alţi analogi LHRH sau la oricare dintre excipienţi.*

*- Sarcină.*

*- Utilizarea implantului cu Goserelin în timpul alăptării nu este recomandată.*

*• Co-morbidităţi: Curele de tratament nu trebuie repetate datorită riscului apariţiei demineralizării osoase. S-a dovedit că terapia de substituţie hormonală, adiţională (un preparat estrogenic şi un progestativ, zilnic), la pacientele care primesc Goserelin pentru endometrioză, reduce demineralizarea osoasă, precum şi simptomatologia vasomotorie.*

*Goserelin trebuie folosit cu precauţie la femeile cu afecţiuni metabolice osoase*

*• Non-responder*

*• Non-compliant*

***F. Reluare tratament (condiţii)*** *- Curele de tratament nu trebuie repetate datorită riscului apariţiei demineralizării osoase.*

***G. Prescriptori:*** *medici din specialitatea obstetrică-ginecologie*

**#M6**

***DCI: TRIPTORELINUM***

***A. PUBERTATE PRECOCE***

***Pubertatea precoce*** *se defineşte prin apariţia semnelor de dezvoltare pubertară la o vârstă mai mică cu 2 DS decât vârsta medie de intrare în pubertate; semnele clinice sugestive pentru debutul pubertar sunt: stadiul B2 (Tanner) la fete, stadiul G2 (testiculi cu dimensiuni mai mari de 2,5 cm diametru longitudinal) la băieţi şi/sau apariţia pilozităţii puboaxilare P2 la ambele sexe.*

*Deşi la o privire superficială instalarea precoce a pubertăţii nu pare a avea impacte majore asupra stării de sănătate, instalarea precoce a pubertăţii se asociază cu o talie finală adultă mică, cu un impact psihologic negativ asupra fetiţelor menstruate la vârste mici şi, se pare, cu un risc mai mare de dezvoltare a neoplasmului mamar.*

*Pubertatea precoce se însoţeşte de o accelerare a vitezei de creştere (caracteristică pubertară), dar de închiderea prematură a cartilajelor de creştere, astfel încât talia adultă finală va fi mai mică decât talia ţintă genetic. O serie de studii observaţionale au descris o talie medie de 152 cm în cazul fetelor şi de 156 cm în cazul băieţilor cu pubertate precoce, ceea ce corespunde unei diferenţe de înălţime faţă de media populaţională de 10 cm în cazul sexului feminin şi de 20 cm în cazul sexului masculin (Bar şi colab. 1995, Kauli şi colab., 1997).*

***Pubertatea precoce adevărată*** *se defineşte ca fiind apariţia semnelor de dezvoltare pubertară ca urmare a activării gonadostatului hipotalamic, cu creşterea eliberării pulsatile de GnRH ("gonadotropin releasing hormon") şi consecutiv creşterea secreţiei de LH şi FSH.*

*La sexul feminin cea mai frecventă este* ***pubertatea precoce adevărată idiopatică****, a cărei etiologie este necunoscută; în cazul băieţilor pubertatea precoce adevărată se datorează mai ales unor cauze tumorale hipotalamo-hipofizare.*

*Tratamentul de elecţie al pubertăţii precoce adevărate este cu superagonişti de GnRH, care determină scăderea eliberării pulsatile hipofizare de LH şi FSH prin desensibilizarea receptorilor hipofizari pentru GnRH.*

*Tratamentul se adresează îndeosebi pubertăţii precoce adevărate idiopatice, dar şi pubertăţii precoce adevărate secundare pseudopubertăţii precoce din sindroamele adrenogenitale congenitale. De asemeni se adresează şi pubertăţii precoce datorate hamatomului de tuber cinereum (anomalie congenitală SNC), precum şi pubertăţilor precoce determinate de cauze organice cerebrale, numai dacă după rezolvarea etiologică procesul de maturizare precoce persistă.*

*Eficienţa tratamentului asupra vitezei de creştere, a maturizării osoase (apreciate prin radiografia de carp mână nondominantă) şi asupra taliei finale este cu atât mai mare cu cât tratamentul este iniţiat mai rapid.*

***I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU TRIPTORELIN***

***1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratamentul cu triptorelin***

*A. Pacientul prezintă diagnostic clinic şi paraclinic de pubertate precoce adevărată idiopatică stabilit astfel:*

*1. Criterii clinice:*

*- vârsta mai mică de 8 ani la sexul feminin şi 9 ani la sexul masculin;*

*- pubertatea precoce idiopatică centrală cu debut de graniţă (vârsta 8 - 9 ani la sexul feminin şi respectiv 9 - 10 ani la sexul masculin) beneficiază de tratament dacă au vârsta osoasă </= 12 ani şi talia adultă predictată < 2 DS faţă de talia lor ţintă genetic, cu avizul comisiei de experţi;*

*- accelerarea vitezei de creştere (> 6 cm/an) remarcată de părinţi sau de medicul pediatru ori medicul de familie;*

*- progresia rapidă (în mai puţin de 6 luni) de la un stadiu pubertar la altul;*

*- apariţia semnelor clinice de debut pubertar: telarha la sexul feminin/creşterea dimensiunilor testiculilor (diametru longitudinal peste 2,5 cm sau volum testicular peste 3 - 4 ml)/adrenarha la ambele sexe;*

*- talie superioară vârstei cronologice.*

*2. Criterii paraclinice:*

*- vârsta osoasă superioară vârstei cronologice cu minim 1 an;*

*- test la superagonist de GnRH solubil (triptorelin solubil) sugestiv pentru un debut pubertar adevărat (LH la 4 ore de la administrare triptorelin solubil 100 µg/m2sc >/= 5 ± 0,5 mUI/ml, E2 la 24 ore de la administrarea triptorelin solubil >/= 70 ± 10 pg/ml)*

*- volum uterin apreciat prin ecografia utero-ovariană >/= 1,8 ml şi/sau identificarea ecografică a endometrului diferenţiat;*

*- aspect al ovarelor la ecografia utero-ovariană sugestiv pentru debutul pubertar (ovare simetrice, volum mediu ovarian >/= 1,9 ml şi aspect multifolicular al ovarelor);*

*- dacă determinările serice hormonale bazale evidenţiază* ***LH >/= 1 mUI/ml*** *şi/sau* ***estradiol >/= 30 pg/ml\**** *nu se mai impune efectuarea testului la triptorelin solubil (\* o valoare a estradiolului >/= 30 pg/ml cu valori supresate ale gonadotropilor sugerează pubertate precoce periferică care se va evalua suplimentar şi care nu beneficiază per primam de terapie cu superagonişti de GnRH).*

*N.B. Dintre criteriile paraclinice cea mai mare pondere diagnostică o are profilul hormonal.*

*B. Sunt excluşi de la tratamentul cu triptorelin pacienţii care prezintă pubertate precoce adevărată de cauză tumorală, înainte de rezolvarea etiologică sau pacienţii cu pseudopubertate precoce; fac excepţie pacienţii care dezvoltă pubertate precoce adevărată secundar activităţii gonadice independente, caz în care se va asocia terapia cu triptorelin la terapia specifică a pseudopubertăţii precoce adevărate. De asemeni se exclud pacienţii a căror vârstă osoasă depăşeşte 12,5 - 13 ani la momentul diagnosticării.*

***2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu triptorelin (evaluări nu mai vechi de 3 luni):***

*Caracteristici clinice de pubertate precoce, certificate de:*

*a. vârsta osoasă superioară vârstei cronologice cu minim 1 an*

*b. niveluri plasmatice crescute de LH, FSH, estradiol/testosteron plasmatic bazal sau după stimulare cu Triptorelin solubil*

*c. aspect ecografic pelvin sugestiv pentru debutul pubertar (sex feminin).*

***3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru iniţierea tratamentului cu triptorelin:***

*- Biochimie generală: glicemie, transaminaze, uree, creatinină*

*- Dozări hormonale: explorarea funcţiei tiroidiene, suprarenale sau hipofizare atunci când contextul clinic o impune*

*- Imagistică computer-tomografică sau RMN a regiunii hipotalamo-hipofizare, epifizare, cerebrale.*

***II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL DE TRATAMENT CU TRIPTORELIN LA PACIENŢII CU PUBERTATE PRECOCE ADEVĂRATĂ***

*Pacienţii eligibili vor fi prioritizaţi în funcţie de*

*A. Criterii clinice:*

*- vârstă - cu cât vârsta este mai mică şi tratamentul este mai precoce, cu atât eficienţa este mai mare, câştigul taliei finale fiind mai important;*

*- gradul de progresie a maturizării - se vor trata de elecţie copiii care trec dintr-un stadiu pubertar în următorul în mai puţin de 3 luni;*

*- gradul dezvoltării pubertare Tanner;*

*- talia estimată - cu cât aceasta este mai redusă, indicaţia de tratament este mai puternică.*

*B. Criterii paraclinice:*

*- nivele de FSH, LH estradiol plasmatic/testosteron plasmatic* ***bazale*** *sugestive pentru debut pubertar sau răspuns amplu la testele de stimulare cu triptorelin solubil;*

*- diferenţierea endometrului la ecografia utero-ovariană*

*- avans rapid al vârstei osoase.*

***III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU PUBERTATE PRECOCE ADEVĂRATĂ ÎN TRATAMENT CU TRIPTORELIN***

*Terapia cu Triptorelin se administrează pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere în Protocolul terapeutic cu Triptorelin.*

*Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze aparţinătorii asupra eficacităţii, a reacţiilor adverse şi a vizitelor periodice pentru administrarea şi monitorizarea tratamentului. Tratamentul se iniţiază şi se controlează doar în centrele specializate în tratarea şi monitorizarea acestei afecţiuni.*

*Preparatul se va administra intramuscular profund la intervale de 26 - 28 zile în dozele menţionate în prospect (medicul evaluator va dispune manipularea dozelor nu doar în funcţie de greutate, ci şi de supresibilitatea axului gonadotrop-gonadal).*

***IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENŢILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU TRIPTORELIN***

*Evaluările şi reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor vor fi efectuate de un* ***medic în specialitatea endocrinologie dintr-o unitate sanitară cu paturi*** *numit mai jos* ***medic evaluator****.*

***1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):***

*La interval de 6 luni*

***2. Criterii de eficacitate terapeutică***

*A. Criterii de control terapeutic optim:*

*\_*

*|?| Simptomatologie şi semne clinice controlate: încetinirea vitezei de*

*|\_| creştere, stagnarea sau chiar regresia semnelor pubertare*

*\_*

*|?| Încetinirea procesului de maturizare osoasă*

*|\_|*

*\_*

*|?| LH şi estradiol/testosteron plasmatic bazale în limite prepubertare*

*|\_|*

*\_*

*|?| Aspect involuat la ecografia utero-ovariană*

*|\_|*

*\_*

*|?| Îmbunătăţirea prognosticului de creştere*

*|\_|*

*B. Criterii de control terapeutic satisfăcător:*

*\_*

*|?| Simptomatologie şi semne clinice controlate*

*|\_|*

*\_*

*|?| LH, FSH şi estradiol/testosteron plasmatic bazale - valori prepubertare*

*|\_|*

*\_*

*|?| Aspect involuat la ecografia utero-ovariană*

*|\_|*

*\_*

*|?| Menţinerea prognosticului de creştere nefavorabil*

*|\_|*

***3. Criterii de ineficienţă terapeutică (necesită reevaluarea frecvenţei de administrare):***

*\_*

*|?| Simptomatologie evolutivă*

*|\_|*

*\_*

*|?| Avansarea vârstei osoase*

*|\_|*

*\_*

*|?| Valori ale FSH, LH şi estradiol/testosteron plasmatic în limite pubertare*

*|\_|*

*\_*

*|?| Prognostic de creştere nefavorabil*

*|\_|*

**#M14**

***4. Procedura de monitorizare a terapiei:***

*a) Iniţierea terapiei cu triptorelin se va face pentru 6 luni de tratament.*

*b) După 6 luni pacientul revine la evaluator pentru aprecierea eficacităţii şi monitorizare şi ciclul se repetă.*

*c) Dacă medicul evaluator constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu triptorelin sau lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare va decide întreruperea terapiei. Decizia de întrerupere a terapiei va fi adusă şi la cunoştinţa medicilor care au continuat prescrierea, după caz.*

**#M6**

***5. Evaluarea rezultatului terapeutic la 6 luni şi decizia de a continua sau opri acest tratament*** *se va face cu ajutorul parametrilor de evaluare obligatorii. Reavizarea terapiei pentru următoarele 6 luni se va face în condiţiile criteriilor de eficacitate terapeutică A sau B.*

***V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU TRIPTORELIN AL PACIENŢILOR CU PUBERTATE PRECOCE (este suficient un singur criteriu)***

*- Pacienţi care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică A sau B;*

*- Apariţia reacţiilor adverse severe sau a contraindicaţiilor la tratamentul cu triptorelin documentate;*

*- Complianţa scăzută la tratament şi monitorizare;*

*- Atingerea unei vârste apropiate de vârsta medie la care se produce un debut pubertar normal.*

*N.B.: Întreruperea terapiei cu Triptorelin înainte de atingerea vârstei osoase de parametri pubertari (12 ani) atrage după sine evoluţia rapidă spre sudarea cartilajelor de creştere cu pierderi semnificative ale taliei finale.*

***Prescriptori***

*Iniţierea tratamentului se face de către medicii din specialitatea endocrinologie; continuarea terapiei se poate face şi de către medicul de familie, în dozele şi durata indicată de specialist în scrisoarea medicală şi avizul casei de asigurări de sănătate.*

***B. ENDOMETRIOZA***

***Endometrioza*** *se defineşte prin prezenţa unui ţesut asemănător endometrului (mucoasei uterine) în afara localizării sale normale, cel mai adesea în trompele uterine, ovare sau la nivelul ţesuturilor pelvine.*

*Endometrioza afectează cu precădere femeile cu vârste între 25 şi 40 ani şi reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze ale infertilităţii (30 - 40% dintre pacientele cu endometrioză sunt sterile).*

*Endometrioza poate fi clasificată în funcţie de severitate, în mai multe stadii (conform American Fertility Society AFS):*

*Stadiul I - Endometrioza minoră*

*Stadiul II - Endometrioza uşoară*

*Stadiul III - Endometrioza moderată*

*Stadiul IV - Endometrioza severă*

***Tratamentul medical*** *al endometriozei se poate realiza cu analogi agonişti de GnRH, de tipul triptorelinei, care determină stoparea eliberării pulsatile a FSH şi LH prin desensibilizarea receptorilor hipofizari pentru GnRH şi intrarea în repaus a ţesutului endometriozic.*

***I. Criterii de includere în tratamentul cu triptorelină***

*Criterii clinice*

*În timpul menstruaţiei:*

*- flux menstrual abundent (menoragie)*

*- menstruaţie care durează mai mult de 8 zile*

*- menstruaţie precoce (înainte de 11 ani)*

*- dismenoree (menstruaţie dureroasă) - durerea survine în general în a doua zi a menstruaţiei, apoi se agravează în mod progresiv. Crampele menstruale pot începe înainte de menstruaţie, persistă mai multe zile şi pot fi asociate cu dureri de spate sau cu dureri abdominale.*

*Alte simptome survin mai rar şi apar de obicei* ***în preajma ovulaţiei*** *(uneori fără nici o legătură cu ciclul menstrual):*

*- sângerări în afara menstruaţiei*

*- dureri declanşate de schimbare poziţiei*

*- dureri alte membrelor inferioare sau la nivelul vezicii*

*- dureri în timpul actului sexual (dispareunie)*

*- probleme urinare*

*- (uneori) sânge în urină sau scaun*

*Apariţia durerilor, repetabilitatea şi caracterul lor progresiv sunt indicii ce pot duce spre diagnosticul de endometrioză.*

*Criterii paraclinice*

*Laparoscopie cu puncţie biopsie - prezenţa leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic, (protocol operator) şi/sau histopatologic.*

**#M14**

***II. Schema de tratament cu triptorelină***

*Doza recomandată este de 3,75 mg triptorelin i.m. la fiecare 4 săptămâni (28 de zile), numai după o atentă pregătire a injecţiei, fără nici o pierdere de lichid (efectuat strict conform modului de administrare). Tratamentul trebuie să înceapă în primele 5 zile ale ciclului.*

*Durata tratamentului: aceasta depinde de gravitatea iniţială a endometriozei şi de evoluţia sub tratament a manifestărilor sale clinice (funcţionale şi anatomice). În mod normal, endometrioza ar trebui tratată timp de cel puţin 4 luni şi cel mult 6 luni. Nu este indicat să se înceapă un al doilea tratament cu triptorelin sau cu alţi analogi GNRH. Dacă medicul curant constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu triptorelină sau lipsa de complianţă a pacienţilor la terapie, va decide întreruperea terapiei.*

**#M6**

***Procedura de avizare a tratamentului endometriozei cu triptorelină***

*La iniţierea terapiei cu triptorelină, avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru* ***3/6 luni*** *de tratament cu 3,75 mg triptorelină la fiecare 28 de zile.*

*Dacă medicul curant constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu triptorelină sau lipsa de complianţă a pacienţilor la terapie, va transmite imediat Comisiei casei de asigurări de sănătate decizia de întrerupere a terapiei.*

***Prescriptori***

*Medici din specialitatea obstetrică ginecologie.*

***C. CANCER DE PROSTATĂ***

***Indicaţie:***

***Cancer de prostată hormonodependent avansat local (echivalent stadiului T3 - T4) sau metastatic (echivalent stadiului M1).***

***I. Criterii de includere în tratamentul cu triptorelină:***

*1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratament:*

*- Pacientul prezintă diagnostic clinic şi paraclinic de carcinom de prostată avansat local sau metastatic.*

*2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru includerea pacienţilor în tratament cu triptorelină:*

*- buletin histopatologic*

*- examene imagistice necesare pentru stadializarea bolii (CT sau ultrasonografie prostatică; scintigrafie sau CT osos)*

*- PSA*

*- Hemoleucogramă*

*- Biochimie: ALAT, ASAT, fosfatază alcalină, uree, creatinină, glicemie.*

***II. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice***

*Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor din programul terapeutic cu triptorelină vor fi efectuate de un medic specialist oncologie medicală.*

*Perioadele de timp la care se face evaluarea: 1 an*

*Criterii de eficacitate terapeutică:*

*- ameliorarea simptomatologiei clinice;*

*- scăderea PSA-ului şi Testosteronului la nivelul de castrare (T < 5 ng/ml);*

*- examene imagistice de reevaluare;*

*- hemoleucograma;*

*- Biochimie: TGO, TGP, ALP, uree, creatinină, glicemie.*

***III. Schema terapeutică a pacientului cu carcinom de prostată în tratamentul cu triptorelin***

*Terapia cu triptorelin se administrează pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere în prezentul protocol.*

*Administrarea se va face în exclusivitate de către personalul medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare.*

*Preparatul se va administra intramuscular (i.m.) profund.*

*Pot fi folosite 2 scheme terapeutice:*

*- 3,75 mg triptorelin i.m. care se repetă la fiecare 4 săptămâni (28 de zile).*

*- 11,25 mg triptorelin i.m. care se repetă la fiecare 3 luni (90 de zile).*

***IV. Criterii de excludere din tratamentul cu triptorelină***

*- Reacţii adverse grave;*

*- Lipsa eficacităţii clinice şi paraclinice.*

***V. Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune***

*Nu se recomandă asocierea cu medicamente care cresc concentraţia plasmatică a prolactinei, pentru că acestea reduc numărul de receptori GNRH din hipofiză.*

***VI. Reacţii adverse în cancerul de prostată***

*La începutul tratamentului*

*Simptome urinare, dureri osoase de origine metastatică, senzaţie de slăbiciune sau parestezii la nivelul picioarelor ca urmare a compresiei medulare date de metastaze pot fi exacerbate când testosteronul plasmatic este crescut tranzitor la începutul tratamentului. Astfel de manifestări sunt de obicei tranzitorii, dispărând în 1 - 2 săptămâni.*

*În timpul tratamentului*

*Cele mai frecvent raportate reacţii adverse (înroşirea feţei cu senzaţie de căldură, scăderea libidoului, impotenţă sexuală) sunt legate de scăderea concentraţiilor plasmatice de testosteron ca urmare a acţiunii farmacologice a substanţei active şi sunt similare cu cele observate la alţi analogi de GNRH.*

***VII. Supradozaj***

*Nu au fost raportate cazuri de supradozaj la om. Datele din studiile la animale nu au demonstrat alte efecte decât cele asupra hormonilor sexuali şi aparatului reproducător. În cazul supradozajului este necesar tratament simptomatic.*

***VIII. Medici prescriptori:*** *iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală sau oncologie - radioterapie, după caz. Continuarea tratamentului se face de către medicul din specialitatea oncologie/oncologie - radioterapie sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.*

**#M6**

***DCI: BUPROPIONUM***

***I. Forme farmaceutice:*** *Forme farmaceutice orale*

***II. Indicaţii:*** *Episod depresiv major*

***III. Doze:*** *150 - 300 mg/zi*

***IV. Criterii de includere:*** *Diagnostic ICD 10*

***V. Monitorizare:*** *Toleranţă, eficacitate, comorbidităţi*

***VI. Evaluare:*** *1 - 2 luni*

***VII. Prescriptori:***

*Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie.*

*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 specialist psihiatru.*

**#M7**

***DCI: STIRIPENTOLUM***

***INDICAŢII:***

***Stiripentol este indicat pentru utilizare concomitentă cu clobazam şi valproat, ca terapie adjuvantă la pacienţii cu sindrom Dravet ale căror convulsii nu sunt controlate adecvat cu clobazam şi valproat.***

***1. Metodologia de includere în tratament cu Stiripentol:***

*• Pacienţii cu epilepsie mioclonică infantilă severă (EMIS, sindromul Dravet) ale căror convulsii nu sunt controlate adecvat cu clobazam şi valproat.*

***2. Metodologia de excludere din tratamentul cu Stiripentol:***

*• Hipersensibilitate cunoscută la Stiripentol sau la oricare dintre excipienţi.*

*• Istoric de psihoză, sub formă de episoade delirante*

*• Insuficienţă hepatică şi/sau renală*

***3. Doze şi mod de administrare:***

*• Doza zilnică se poate administra divizată în 2 sau 3 prize.*

*• Iniţierea tratamentului adjuvant cu stiripentol se va efectua pe o perioadă de 3 zile, utilizând doze crescătoare până la atingerea dozei recomandate de 50 mg/kg/zi, administrată în asociere cu clobazam şi valproat.*

*• Studiile clinice nu furnizează date care să susţină administrarea stiripentolului ca monoterapie în sindromul Dravet.*

*• Vârste de administrare: la copiii în vârstă de 3 ani şi peste, diagnosticaţi cu EMIS.*

*• Decizia clinică de administrare a stiripentol la copiii cu EMIS sub vârsta de 3 ani trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărui pacient, luând în considerare beneficiile clinice şi riscurile potenţiale. La această grupă de pacienţi cu vârstă mai mică, tratamentul adjuvant cu stiripentol trebuie iniţiat numai dacă diagnosticul de EMIS a fost confirmat clinic.*

*• Nu există suficiente date privind utilizarea stiripentol sub vârsta de 12 luni. La aceşti copii, administrarea de stiripentol se va face sub atenta supraveghere a medicului.*

*• Pacienţi cu vârsta >/= 18 ani: Nu au fost strânse date pe termen lung de la un număr suficient de adulţi pentru a confirma menţinerea efectului la această populaţie. Tratamentul trebuie continuat pe durata în care se observă eficacitatea acestuia.*

*• Capsula trebuie înghiţită întreagă, cu un pahar cu apă, în timpul mesei.*

*• Stiripentolul trebuie luat întotdeauna împreună cu alimentele, deoarece se degradează rapid în mediu acid (de exemplu expunerea la aciditatea gastrică pe nemâncate).*

*• Stiripentolul nu trebuie să fie luat cu lapte sau produse lactate (iaurt, cremă de brânză etc.), băuturi carbogazoase, suc de fructe sau alimente şi băuturi care conţin cafeină sau teofilină.*

***4. Modificările dozei cauzate de reacţiile adverse***

*• Hemograma trebuie evaluată o dată la 6 luni.*

*• Funcţia hepatică trebuie ulterior evaluată o dată la 6 luni.*

***5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului***

*• Ajustarea dozelor altor antiepileptice utilizate în asociere cu stiripentol*

*- Clobazam: s-au raportat creşteri ale valorilor concentraţiilor plasmatice de aproximativ două până la trei ori pentru clobazam şi, respectiv, de cinci ori pentru norclobazam*

*- Valproat: nu este necesară modificarea dozei de valproat când se adaugă stiripentol, exceptând raţiunile de siguranţă clinică. În studiile pivot, în cazul apariţiei de reacţii adverse gastro-intestinale precum scăderea apetitului alimentar, scădere ponderală, doza zilnică de valproat a fost redusă cu aproximativ 30% săptămânal.*

*• Se recomandă precauţie când se combină stiripentolul cu alte substanţe care au un caracter inhibitor sau care induc una sau mai multe dintre enzimele: CYP1A2, CYP2C19 şi CYP3A4*

*• La concentraţii terapeutice, stiripentol inhibă semnificativ câteva izoenzime CYP450 (de exemplu, CYP2C19, CYP2D6 şi CYP3A4): se pot anticipa interacţiuni farmacocinetice de origine metabolică cu alte medicamente, care pot duce la intensificarea efectelor farmacologice şi la amplificarea reacţiilor adverse.*

*• Se va acţiona cu precauţie atunci când circumstanţele clinice impun asocierea cu substanţe metabolizate de CYP2C19 sau CYP3A4 datorită riscului crescut de apariţie al reacţiilor adverse. Se recomandă monitorizarea concentraţiilor plasmatice sau a reacţiilor adverse. Poate fi necesară ajustarea dozei.*

*• Administrarea concomitentă cu substraturi ale CYP3A4 care au un indice terapeutic îngust trebuie evitată, datorită riscului semnificativ crescut de apariţie a reacţiilor adverse severe.*

*• Datele despre potenţialul inhibitor asupra CYP1A2: nu este recomandată (avertisment şi pentru alimente şi produse nutritive cu conţinut semnificativ de cafeină şi teofilină).*

*• Deoarece stiripentol inhibă CYP2D6 in vitro, la concentraţiile plasmatice care se obţin clinic, în cazul substanţelor metabolizate de CYP2D6 poate fi necesară ajustarea dozelor care se va realiza individual.*

*• Asocieri nerecomandate (de evitat, dacă nu sunt strict necesare)*

*- Alcaloizi din secară cornută (ergotamină, dihidroergotamină): Ergotism cu posibilitate de necroză a extremităţilor (inhibiţia eliminării hepatice a alcaloizilor din secară cornută).*

*- Cisaprid, halofantrin, pimozid, chinidină, bepridil: Risc crescut de aritmii cardiace în special torsada vârfurilor/pusee subite de aritmie.*

*- Imunosupresive (tacrolim, ciclosporină, sirolim): Concentraţii sanguine crescute ale imunosupresivelor (prin diminuarea metabolizării hepatice).*

*- Statine (atorvastatin, simvastatin etc.): Risc crescut de reacţii adverse dependente de doză, ca rabdomioliza (metabolizare hepatică diminuată a agentului de scădere a colesterolului).*

*• Asocieri care impun prudenţă*

*- Midazolam, triazolam, alprazolam: concentraţii plasmatice crescute ale benzodiazepinelor pot apare prin diminuarea metabolizării hepatice, conducând la sedare excesivă.*

*- Clorpromazină: Stiripentol intensifică efectul depresor central al clorpromazinei.*

*- Efecte asupra altor MAE: se recomandă monitorizarea clinică a concentraţiilor plasmatice ale altor anticonvulsivante, atunci când sunt asociate cu stiripentol, cu posibilitatea de ajustare a dozelor.*

*- Topiramat: necesitatea modificării dozei de topiramat şi a schemei de tratament, dacă acesta este administrat concomitent cu stiripentol.*

*- Levetiracetam: nu se anticipează interacţiuni farmacocinetice metabolice medicamentoase între stiripentol şi levetiracetam*

*• Formula plicului are o concentraţie Cmax uşor mai mare decât cea pentru capsule, motiv pentru care formulele nu sunt bioechivalente. Se recomandă ca, dacă este necesară schimbarea formulelor, aceasta să se facă sub supraveghere clinică, în caz de probleme legate de tolerabilitate*

***6. Monitorizarea răspunsului la tratament:***

*• Răspunsul la tratament a fost definit ca o reducere a frecvenţei convulsiilor clonice (sau tonico-clonice), comparativ cu perioada de referinţă.*

*• Se recomandă monitorizarea atentă a copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 luni şi 3 ani, aflaţi în tratament cu stiripentol*

***7. Criterii de întrerupere a tratamentului:***

*• Lipsa eficacităţii clinice*

*• Reacţii adverse severe sau contraindicaţii*

*• Lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare*

*• În eventualitatea unor rezultate anormale ale hemogramei sau ale probelor funcţionale hepatice, decizia clinică de a se continua administrarea sau de a se ajusta doza de stiripentol, concomitent cu ajustarea dozelor de clobazam şi valproat, trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărui pacient, luând în considerare beneficiile clinice şi riscurile potenţiale.*

***8. Reluare tratament (condiţii):*** *Urmând criteriile prezentului protocol*

***9. Prescriptori:*** *Medici din specialitatea neurologie şi neurologie pediatrică cu experienţă în diagnosticul şi controlul terapeutic al epilepsiei la sugari şi copii*

**#M7**

***DCI: PASIREOTIDUM***

***Indicaţia:***

*Tratamentul pacienţilor adulţi cu boală Cushing pentru care o intervenţie chirurgicală nu constituie o opţiune terapeutică, sau la care intervenţia chirurgicală a eşuat.*

*Boala Cushing este o afecţiune rară, caracterizată prin hipercortizolism cronic, datorat unui adenom hipofizar corticotrop hipersecretant de ACTH (hormon adrenocorticotrop). Boala Cushing se asociază cu o scădere importantă a calităţii vieţii pacienţilor, cu o morbiditate crescută (obezitate centrală, boală cardiovasculară şi hipertensiune arterială, dislipidemie, rezistenţă la insulină, diabet zaharat, osteoporoză şi risc crescut de fracturi osteoporotice etc.), precum şi cu o mortalitate de patru ori mai mare comparativ cu populaţia normală.*

***I. Criterii de includere în tratamentul cu Pasireotid:***

*Pacienţi adulţi (>/= 18 ani) cu boala Cushing activă, în oricare din următoarele situaţii:*

*- Persistenţa sau recidiva bolii după intervenţia chirurgicală (hipofizectomie)*

*- Intervenţia chirurgicală nu constituie o opţiune terapeutică.*

***II. Boala Cushing activă*** *este documentată prin:*

*- Simptomatologia clinică specifică (redistribuţie centripetă a adipozităţii, hipertensiune arterială, facies pletoric, striuri violacei, hirsutism, sindrom hemoragipar, depresie, tulburări menstruale la femei, disfuncţie erectilă la bărbaţi, infertilitate, miopatie proximală, osteoporoză şi risc de fracturi de fragilitate, modificări ale homeostatului glicemic, litiază renală etc.).*

*- Valori crescute ale cortisolului plasmatic/cortisolului liber urinar (cel puţin două măsurători).*

*- Pierderea ritmului circadian de secreţie al glucocorticoizilor (verificat prin dozarea de cortizol salivar şi/sau seric matinal, 8 - 9 a.m. şi nocturn, ora 23:00).*

*- Testul de inhibiţie cu Dexametazonă 1 mg overnight sau cu Dexametazonă în doză mică: 2 mg x 2 zile cu lipsa supresiei cortizolului plasmatic sub 1,8 µg/dl (50 nmol/l).*

*- Valori ale ACTH-ului plasmatic, recoltat matinal, ora 8 - 9 a.m., peste limita superioară a normalului.*

*- Testul de inhibiţie cu Dexametazonă în doză mare: 8 mg x 2 zile, cu supresia cortizolului plasmatic peste 50% din valoarea iniţială.*

*- La pacienţii care au fost supuşi hipofizectomiei, examen histopatologic pozitiv pentru adenomul hipofizar corticotrop, secretant de ACTH.*

*- În cazul în care este relevant, se pot efectua înainte de iniţierea terapiei cu Pasireotidum şi examene imagistice: RMN sau CT hipofizar.*

***Confirmarea diagnosticului pozitiv se recomandă a fi făcută de către endocrinolog, într-un centru universitar de endocrinologie specializat.***

***III. Înaintea iniţierii terapiei cu pasireotid se recomandă efectuarea următoarelor investigaţii suplimentare*** *(care vor fi utile în monitorizarea evoluţiei pacientului în tratament cu Pasireotidum):*

*- Evaluarea status-ul glicemic: glicemia a jeun şi hemoglobina glicozilată (HbA1c).*

*- Enzimele hepatice: TGO, TGP.*

*- Ecografia de colecist.*

*- Consultul cardiologic şi EKG.*

*- Evaluarea funcţiei adenohipofizare (TSH/T4 liber, GH/IGF1), în special în cazul pacienţilor cu boala Cushing care au fost supuşi chirurgiei transsfenoidale şi/sau iradierii hipofizare.*

***IV. Contraindicaţii pentru includere în tratamentul cu Pasireotidum:***

*- Pacienţi cu boală Cushing care au indicaţie de intervenţie chirurgicală.*

*- Pacienţi cu insuficienţă hepatică severă.*

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

***V. Posologie/Recomandări privind administrarea de Pasireotidum***

*- Doza iniţială recomandată de Pasireotidum este de 0,6 mg, administrată prin injecţie subcutanată, de două ori pe zi.*

*- Rezolvarea reacţiilor adverse suspectate în orice moment în timpul tratamentului poate necesita o reducere temporară a dozei de Pasireotidum. Se recomandă reducerea treptată a dozei cu câte 0,3 mg, de două ori pe zi.*

*- Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.*

*- Pasireotidum va fi administrat subcutanat prin autoinjectare. Pacienţii trebuie să primească instrucţiuni de la medic sau de la personalul medical avizat privind modul de injectare subcutanată a Pasireotidum.*

***VI. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Pasireotidum***

***1. La două luni de la începerea administrării tratamentului cu Pasireotidum****, pacienţii trebuie evaluaţi pentru a se identifica beneficiul terapeutic, prin:*

*- Examen clinic*

*- Măsurarea cortizolului urinar liber/plasmatic. Pacienţii care prezintă o reducere semnificativă a concentraţiilor de cortizol liber urinar/plasmatic trebuie să continue administrarea de Pasireotidum atâta timp cât se menţine beneficiul terapeutic. Poate fi avută în vedere o creştere a dozei până la 0,9 mg, sc de două ori pe zi, în funcţie de răspunsul la tratament, atâta timp cât doza de 0,6 mg a fost bine tolerată de pacient. Pacienţii care nu au răspuns la administrarea Pasireotidum, după două luni de tratament, trebuie avuţi în vedere pentru întreruperea tratamentului.*

***2. Ulterior răspunsul terapeutic se va evalua la fiecare 3 luni de tratament****, prin:*

*- Examen clinic*

*- Determinarea cortizolului liber urinar/plasmatic*

*- Dozarea ACTH*

*- Examene imagistice numai dacă sunt considerate relevante (RMN sau CT)*

***VII. Monitorizarea posibilelor reacţii adverse ale terapiei cu Pasireotidum:***

***1. Monitorizarea metabolismului glucozei:***

*- Monitorizarea glicemiei a jeun şi a hemoglobinei A1c în timpul tratamentului trebuie să respecte reguli stricte. La pacienţii cu diabet zaharat necontrolat, terapia antidiabetică trebuie iniţiată înaintea începerii tratamentului cu Pasireotid.*

*Determinarea glicemiei trebuie să fie efectuată în fiecare săptămână în primele două până la trei luni de tratament cu Pasireotidum şi ulterior, periodic, după cum se impune în funcţie de evoluţia individuală a pacienţilor. Suplimentar, trebuie efectuată monitorizarea glicemiei a jeun la 4 săptămâni şi a HbA1c la 3 luni de la oprirea tratamentului cu Pasireotid.*

*- Dacă apare hiperglicemie la un pacient tratat cu Pasireotidum, se recomandă iniţierea sau ajustarea tratamentului antidiabetic. Dacă hiperglicemia necontrolată persistă în ciuda terapiei antidiabetice adecvate, doza de Pasireotidum trebuie redusă sau tratamentul cu Pasireotidum trebuie întrerupt.*

***2. Monitorizarea funcţiei cardiace pentru riscul de bradicardie şi a alungirii intervalului QT:***

*- Pacienţii cu afecţiuni cardiace şi/sau factori de risc pentru bradicardie trebuie atent monitorizaţi.*

*- Repetarea periodică a EKG în timpul tratamentului cu Pasireotidum la pacienţii cu risc de a dezvolta alungirea intervalului QT (insuficienţa cardiacă congestivă, angina instabilă, terapie anti-aritmică, hipokaliemie, hipomagneziemie etc.).*

***3. Evaluarea funcţiei hepatice: transaminaze (ALT, AST), bilirubina, fosfataza alcalină***

*Testele hepatice trebuie efectuate după primele 2 săptămâni de tratament, apoi lunar pentru 3 luni şi apoi la 6 luni. Creşteri importante ale ALT (3 - 5 ori peste limita superioară a normalului) impun repetarea testelor săptămânal sau chiar la 48 de ore, şi în cazul confirmării creşterii acestora se impune oprirea tratamentului cu Pasireotidum pentru elucidarea cauzei afectării hepatice.*

***4. Riscul de litiază biliară:*** *ecografia de colecist trebuie repetată la 6 - 12 luni în timpul tratamentului.*

***5. Monitorizarea funcţiei adenohipofizare:*** *se efectuează periodic în timpul tratamentului atunci când evoluţia clinică o impune, în special în cazul pacienţilor cu boală Cushing care au fost supuşi chirurgiei transsfenoidale şi/sau iradierii hipofizare.*

***VIII. Criterii de întrerupere a tratamentului:***

*- Progresia bolii sau pierderea răspunsului terapeutic conform criteriilor de monitorizare a eficacităţii*

*- Reacţii adverse severe (ex. Hiperglicemie necontrolată în ciuda tuturor măsurilor terapeutice recomandate)*

*- Lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare a evoluţiei sub tratament*

*- Lipsa de răspuns după două luni de tratament*

***IX. Prescriptori:*** *Medicii din specialitatea endocrinologie.*

**#M14**

***DCI: CLOFARABINUM***

***I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:***

*- leucemia limfoblastică acută (LLA)*

***II. INDICAŢIE***

*- Tratamentul* ***leucemiei limfoblastice acute (LLA)***

*- la* ***copii*** *şi* ***adolescenţii*** *cu vârste* ***</= 21 ani la momentul diagnosticului iniţial***

*- care au suferit o* ***recidivă*** *sau care sunt* ***refractari*** *la tratament*

*- după primirea a* ***cel puţin două regimuri anterioare*** *şi*

*- pentru care* ***nu există o altă opţiune*** *terapeutică despre care se anticipează că va genera un răspuns durabil.*

***III. TRATAMENT (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)***

*Copii şi adolescenţi:*

*-* ***Doza recomandată*** *este de* ***52 mg/m2*** *de suprafaţă corporală, administrată prin* ***perfuzie intravenoasă*** *cu durata de* ***2 ore zilnic****,* ***5 zile consecutive****.*

*-* ***Ciclurile de tratament*** *trebuie repetate* ***la fiecare 2 până la 6 săptămâni*** *(numărate din prima zi a ciclului precedent), după revenirea în parametri normali a hematopoiezei (adică, NAN >/= ,75 x 109/l) şi revenirea la normal a funcţiei organelor.*

*- Poate fi necesară* ***o reducere cu 25%*** *a dozei la pacienţii care prezintă* ***toxicitate semnificativă***

***MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)***

*Următorii parametri trebuie să fie monitorizaţi îndeaproape la pacienţii care urmează tratament cu clofarabină:*

*-* ***Hemoleucograma completă*** *şi* ***numărătoarea plachetelor*** *trebuie să fie efectuate la intervale regulate, mai frecvent la pacienţii care dezvoltă episoade de citopenie.*

*-* ***Funcţia renală*** *şi* ***hepatică înainte*** *de tratament,* ***în timpul*** *tratamentului activ şi* ***după tratament****.*

*• Tratamentul cu clofarabină trebuie* ***întrerupt imediat*** *în cazul în care se observă o* ***creştere marcată*** *a valorii* ***creatininei*** *sau* ***bilirubinei****.*

*-* ***Statusul funcţiei respiratorii****,* ***tensiunea arterială****,* ***echilibrul fluidelor*** *şi* ***greutatea corporală****, pe întreaga* ***durată*** *a perioadei* ***de administrare de 5 zile*** *a clofarabinei, precum şi* ***imediat după*** *încheierea ei.*

***CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE:***

*- la pacienţii la care* ***nu apare o ameliorare hematologică şi/sau clinică după 2 cicluri*** *de tratament, beneficiile şi riscurile potenţiale asociate cu* ***continuarea tratamentului trebuie evaluate*** *de către medicul curant.*

***IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:***

*-* ***Hipersensibilitate*** *la clofarabină sau la oricare dintre excipienţi.*

*- Pacienţi cu* ***insuficienţă renală severă*** *sau* ***insuficienţă hepatică severă****.*

*-* ***Alăptarea trebuie întreruptă*** *înainte de, în timpul şi după tratamentul cu clofarabină.*

*- La orice pacient care prezintă un* ***efect toxic sever pentru a treia oară, toxicitate severă care nu se remite în decurs de 14 zile*** *(sau un efect toxic invalidant sau care pune viaţa în pericol).*

***V. PRESCRIPTORI:***

*- medicii din specialităţile hematologie, hemato-oncologie pediatrică sau oncologie medicală, după caz.*

**#M14**

***DCI: NELARABINUM***

***I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:***

*- leucemie limfoblastică acută cu celule T (LLA-T) şi*

*- limfom limfoblastic cu celule T (LL-T).*

***II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC***

*- Pacienţi cu* ***leucemie limfoblastică acută cu celule T (LLA-T)*** *şi*

*-* ***limfom limfoblastic cu celule T (LL-T)****,*

*- care* ***nu au răspuns*** *sau au suferit o* ***recădere***

*- în urma tratamentului cu* ***cel puţin două linii*** *de chimioterapie.*

***III. TRATAMENT (doze, mod de administrare, ajustarea dozelor, perioada de tratament)***

***- Doze***

*• Nelarabina se administrează doar pe cale intravenoasă şi trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic cu experienţă în utilizarea medicamentelor citotoxice.*

*• Doza recomandată de nelarabină* ***pentru adulţi*** *este de* ***1500 mg/m2*** *administrată* ***intravenos*** *în decurs de* ***peste două ore*** *în* ***zilele 1, 3 şi 5****, repetându-se* ***la intervale de 21 de zile****.*

*• Doza recomandată de nelarabină pentru* ***copii şi adolescenţi*** *(cu vârsta mai mică de 21 de ani) este de* ***650 mg/m2*** *administrată* ***intravenos*** *în decurs de* ***peste o oră****, timp de* ***5 zile consecutiv****, repetându-se* ***la intervale de 21 de zile****.*

*• Sunt disponibile* ***date limitate*** *de farmacocinetică pentru pacienţii cu vârsta* ***sub 4 ani****.*

*-* ***Mod de administrare:***

*Nelarabina nu trebuie diluată înaintea administrării. Doza corespunzătoare de nelarabină trebuie transferată într-o pungă de perfuzie din clorură de polivinil (PVC) sau acetat de etilvinil (EVA) sau într-un recipient din sticlă şi administrată intravenos sub forma unei perfuzii cu durata de două ore la pacienţii adulţi şi cu durata de o oră la copii şi adolescenţi.*

*-* ***Ajustarea dozelor:***

*• Tratamentul cu nelarabină* ***trebuie întrerupt*** *la primul semn de* ***evenimente adverse neurologice de grad 2 sau mai mare****, stabilite conform Criteriilor terminologice uzuale pentru evenimente adverse ale Institutului Naţional de Cancer (CTUEA INC).*

*•* ***Amânarea dozelor ulterioare*** *este o* ***posibilitate*** *în cazul altor toxicităţi, inclusiv toxicitatea hematologică.*

*• Numărul de pacienţi cu vârsta peste 65 ani cărora li s-a administrat tratament cu nelarabină a fost insuficient pentru a se putea determina dacă ei răspund la tratament într-un mod diferit faţă de pacienţii mai tineri.*

*• Nelarabina nu a fost studiată la pacienţi cu insuficienţă renală sau cu insuficienţă hepatică.*

*-* ***Perioada de tratament***

*• Tratamentul va fi administrat* ***atâta timp cât se observă un beneficiu clinic*** *sau până la* ***apariţia unei toxicităţi inacceptabile****.*

***MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ŞI PERIODICITATE)***

*- Se recomandă ca pacienţii care primesc tratament cu nelarabină să fie* ***observaţi atent*** *pentru orice semne sau simptome de* ***toxicitate neurologică****.*

*-* ***Hemoleucograma****, inclusiv numărul trombocitelor trebuie monitorizate regulat.*

*- Se recomandă ca în timpul tratamentului cu nelarabină, pacienţii cu* ***insuficienţă renală*** *trebuie* ***atent monitorizaţi pentru apariţia reacţiilor toxice****.*

*- Se recomandă* ***hidratare intravenoasă*** *conform practicilor medicale standard pentru abordarea terapeutică a hiperuricemiei în cazul pacienţilor cu* ***risc de sindrom de liză tumorală.***

***CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE***

*- Eficienţa terapiei se evaluează până la:*

*• apariţia unui* ***răspuns complet*** *(numărul de blaşti la nivel medular </= 5%, nu au mai apărut alte semne de boală, iar numărul de celule din sângele periferic s-a refăcut complet) sau*

*• până la apariţia unui* ***răspuns complet cu sau fără recuperare hematologică****.*

***CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI***

*Tratamentul cu nelarabină trebuie întrerupt:*

*- la primul semn de* ***evenimente adverse neurologice de grad 2 sau mai mare****, stabilite conform Criteriilor terminologice uzuale pentru evenimente adverse ale Institutului Naţional de Cancer (CTUEA INC).*

*-* ***Hipersensibilitate*** *la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

***IV. PRESCRIPTORI***

*- Medicii din specialităţile hematologie, hemato-oncologie pediatrică sau oncologie medicală, după caz.*

**#M14**

***DCI: DECITABINUM***

***I. INDICAŢII: leucemie acută mieloidă***

***II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT:***

*- Pacienţi* ***adulţi****,* ***nou diagnosticaţi*** *cu* ***leucemie mieloidă acută (LMA) de novo sau secundară****, în conformitate cu clasificarea Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS)*

*- care* ***nu sunt candidaţi pentru chimioterapia standard de inducţie****.*

***III. CRITERII DE EXCLUDERE***

*-* ***Hipersensibilitate*** *la decitabină sau la oricare dintre excipienţi.*

*-* ***insuficienţă cardiacă congestivă severă****.*

*-* ***boală cardiacă instabilă clinic.***

***IV. TRATAMENT***

***- Doze şi mod de administrare:***

*• Decitabina se administrează prin* ***perfuzie intravenoasă****.*

*• Într-un ciclu de tratament, decitabina se administrează în doză de* ***20 mg/m2*** *suprafaţă corporală, prin* ***perfuzie intravenoasă*** *cu durata* ***de 1 oră****, cu* ***repetare zilnică*** *timp de* ***5 zile consecutive*** *(de exemplu, un total de 5 doze per ciclu de tratament).*

*•* ***Doza zilnică totală nu trebuie să depăşească 20 mg/m2****, iar* ***doza totală per ciclu*** *de tratament* ***nu trebuie să depăşească 100 mg/m2****.*

*• În cazul omiterii unei doze, tratamentul trebuie reluat cât mai repede posibil.*

*•* ***Ciclul*** *trebuie repetat o dată* ***la 4 săptămâni****, în funcţie de răspunsul clinic al pacientului şi de toxicitatea observată.*

*• Se recomandă ca pacienţii să urmeze* ***minimum 4 cicluri de tratament****; cu toate acestea, pentru obţinerea unei remisiuni complete sau parţiale pot fi necesare mai mult de 4 cicluri.*

*• Tratamentul poate fi* ***continuat*** *atâta timp* ***cât pacientul are un răspuns****,* ***continuă să beneficieze sau prezintă boală stabilă****, de exemplu,* ***în absenţa progresiei evidente****.*

***MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ŞI PERIODICITATE)***

*-* ***Hemoleucograma completă înainte de fiecare ciclu*** *de tratament*

*-* ***Mielosupresia*** *şi* ***reacţiile adverse corelate cu mielosupresia*** *(trombocitopenia, anemia, neutropenia şi neutropenia febrilă) - impun* ***amânarea tratamentului*** *cu Decitabinum şi* ***reluarea*** *acestuia* ***după stabilizarea reacţiilor adverse***

*- Monitorizarea* ***funcţiei hepatice*** *şi* ***renale***

***CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE***

*-* ***Răspunsul la terapia de inducţie*** *este monitorizat prin* ***examinarea clinică, hemograme*** *şi* ***medulograme repetate****.*

*-* ***În timpul aplaziei post chimioterapie de inducţie****, efectuarea unui* ***aspirat medular*** *este utilă pentru a monitoriza răspunsul medular timpuriu sau persistenţa celulelor blastice.*

*-* ***Parametrii de evaluare a remisiunii complete*** *ce trebuie monitorizaţi sunt* ***celularitatea medulară normală*** *cu un* ***procent de blaşti < 5%****, din punct de vedere morfologic hematopoieza normală.*

***CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI***

*- În cazul în care* ***după 4 cicluri de tratament****,* ***valorile hematologice*** *ale pacientului (de exemplu, numărul de trombocite sau numărul absolut de neutrofile),* ***nu revin*** *la valori preterapeutice sau dacă* ***apare progresia bolii*** *(numărul celulelor blastice periferice este în creştere sau valorile celulelor blastice medulare se deteriorează), se poate considera că pacientul nu răspunde la tratament şi trebuie avute în vedere opţiuni terapeutice alternative la decitabină.*

***V. PRESCRIPTORI***

*- medici din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz.*

**#M14**

***DCI: TRABECTEDINUM***

***I. Indicaţii:***

*a) Tratamentul pacienţilor adulţi cu sarcoame de ţesuturi moi în stadii avansate, după eşecul terapeutic al antraciclinelor şi ifosfamidei, sau care nu sunt eligibili pentru aceste medicamente;*

*b) În asociere cu doxorubicina lipozomală pegilată (DLP), în tratamentul pacientelor cu cancer ovarian, sensibil la platină, cu episoade de recădere.*

***II. Criterii de includere:***

*a) Vârstă > 18 ani*

*b) Număr absolut neutrofile >/= 1.500/mm3*

*c) Număr de trombocite >/= 100.000/mm3*

*d) Bilirubina </= limita superioară a valorilor normale (LSVN)*

*e) Fosfataza alcalină (FAL) </= 2,5 x LSVN (dacă creşterea este de origine osoasă se va lua în considerare valoarea izoenzimelor hepatice 5-nucleozidază sau gamma-glutamil transpeptidazei)*

*f) Albumină >/= 25 g/l*

*g) AST şi ALT </= 2,5 x LSVN*

*h) Clearance creatinină >/= 30 ml/min (monoterapie), concentraţia plasmatică a creatininei </= 1,5 mg/dl (132,6 µmol/l) sau clearance creatinină >/= 30 ml/min (tratament asociat)*

*i) Creatin fosfokinaza (CPK) </= 2,5 x LSVN*

*j) Hemoglobină >/= 9 g/dl.*

***III. Criterii de excludere:***

*a) Hipersensibilitate la trabectedin sau la oricare dintre excipienţi.*

*b) Infecţii concomitente, severe sau necontrolate terapeutic.*

*c) Alăptare.*

*d) Asocierea cu vaccinul febrei galbene.*

*e) Lipsa de răspuns terapeutic.*

***IV. Criterii de reducere a dozei/întrerupere definitivă a tratamentului (la latitudinea medicului curant):***

*a) Neutropenie febrilă mai mult de 5 zile*

*b) Trombocitopenie sub 25.000/mm3*

*c) Creşterea bilirubinei peste LSVN şi/sau FAL peste 2,5 x LSVN*

*d) Creşterea AST sau ALT peste 2,5 x LSVN (monoterapie) sau peste 5 x LSVN (tratament asociat), care nu se recuperează până în ziua 21*

*e) Orice reacţii adverse de gradul 3 sau 4 (greaţă, vărsături, astenie etc.)*

*Reducerea dozei se va face conform schemei de mai jos:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| | Sarcoame de | Cancer ovarian |*

*| | ţesuturi moi| |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Trabectedin | Trabectedin | DLP |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Doza iniţială | 1,5 mg/m2 | 1,1 mg/m2 | 30 mg/m2 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Prima reducere | 1,2 mg/m2 | 0,9 mg/m2 | 25 mg/m2 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| A doua reducere | 1 mg/m2 | 0,75 mg/m2 | 20 mg/m2 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Reescaladarea dozei nu este permisă.*

*Atenţionări:*

*• Insuficienţa hepatică*

*• Insuficienţa renală*

*• Neutropenia şi trombocitopenia*

*• Greaţă şi vărsături*

*• Rabdomioliza şi creşterile severe ale CPK (> 5 x LSVN)*

*• Rezultate anormale ale testelor funcţiei hepatice*

*• Reacţii la locul de injectare*

*• Reacţii alergice*

*• Disfuncţia cardiacă*

*• Alte reacţii*

***V. Durata tratamentului:*** *până la progresia bolii sau apariţia toxicităţilor ce depăşesc beneficiul terapeutic.*

***VI. Forma de administrare:***

*a) Sarcoame de ţesuturi moi: 1,5 mg/m2 suprafaţă corporală în 24 de ore (piv), la 3 săptămâni.*

*b) Cancer ovarian: 1,1 mg/m2 suprafaţă corporală în 3 ore (piv), după DLP, la 3 săptămâni.*

*Doza iniţială DLP se va face cu o viteză care să nu depăşească 1 mg/min. Administrarea chimioterapiei va fi precedată de administrarea de corticoterapie (de ex: 20 mg dexametazonă cu 30 min. înainte de perfuzia cu DLP sau trabectedin).*

***VII. Monitorizare:***

*• parametrii hematologici, bilirubină, fosfatază alcalină, aminotransferaze şi CPK pe parcursul tratamentului.*

*• se va monitoriza imagistic evoluţia bolii.*

***VIII. Prescriptori:*** *medici specialişti Oncologie medicală.*

**#M14**

***DCI: OFATUMUMAB***

***I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII***

*Leucemia Limfatică Cronică (LLC)*

***II. INDICAŢII TERAPEUTICE***

*1.* ***Leucemia limfatică cronică netratată anterior*** *- pentru pacienţii cu diagnostic de leucemie limfocitară cronică, care nu au primit tratament anterior şi care nu sunt eligibili pentru tratamentul pe bază de fludarabină - Ofatumumab în asociere cu Clorambucil sau Bendamustină;*

*2.* ***Leucemia limfatică cronică refractară*** *- la pacienţii cu diagnostic de leucemie limfocitară cronică refractari la tratamente cu fludarabină şi alemtuzumab;*

*3.* ***Leucemia limfatică cronică recidivată*** *- la pacienţii cu leucemie limfatică cronică recidivată - Ofatumumab în asociere cu Fludarabina şi Ciclofosfamida;*

*4. Vârsta > 18 ani.*

***III. CRITERII DE INCLUDERE:***

*6. Leucemie limfatică cronică diagnosticată conform criteriilor internaţionale cu boala activă care necesită tratament*

*7. Leucemie limfatică cronică:*

*a. netratat anterior*

*b. ineligibilă pentru tratamentul pe bază de fludarabină datorită comorbidităţilor*

*8. Leucemia limfatică cronică refractară la tratamentele cu fludarabină şi alemtuzumab*

*9. Leucemie limfatică cronică recidivată*

*10. Vârsta peste 18 ani.*

***IV. CRITERII DE EXCLUDERE:***

*5. Infecţii severe, active*

*6. Hepatita cronică VHB+ activă*

*7. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la excipienţii din compoziţia produsului.*

***V. METODE DE DIAGNOSTIC, STADIALIZARE ŞI EVALUARE RISC:***

*• anamneza, examen clinic*

*• hemoleucograma + formula leucocitară*

*• examen medular*

*• imunofenotiparea limfocitelor din sânge şi/sau măduvă prin* ***citometrie în flux***

*• testele citogenetice şi de biologie moleculară aduc suplimentar elemente de prognostic, dar nu sunt obligatorii pentru stabilirea diagnosticului.*

*• probe biochimice: fibrinogen, proteina C reactivă, lacticodehidrogenaza serică, funcţia*

*• renală, funcţia hepatică*

*•* ***examenele imagistice*** *(radiografie, ecografie, tomografie) permit completarea diagnosticului şi stadializarea (stabilirea gradului de extensie al bolii la diagnostic).*

*• testarea infecţiei cu virusul hepatitic B trebuie efectuată la toţi pacienţii înaintea începerii tratamentului cu a\*) (cel puţin AgHBs şi anti HBc) deoarece pacienţii cu hepatită activă trebuie excluşi din tratament iar cei cu serologie pozitivă trebuiesc să fie evaluate şi să primească acordul specialistului hepatolog.*

**#CIN**

***\*)*** *Sintagma "înaintea începerii tratamentului cu a" este incompletă, însă ea este reprodusă exact în forma în care a fost publicată la pagina 98 din Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 152 bis din 28 februarie 2017.*

**#M14**

***VI. TRATAMENT***

*Ofatumumab trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic specializat în administrarea terapiei oncologice şi în spitale dotate cu echipamente de resuscitare.*

***Premedicaţie***

*Cu 30 de minute - 2 ore înainte de administrarea perfuziei cu Ofatumumab, pacienţilor li se va administra întotdeauna premedicaţie conform următoarelor scheme de administrare:*

*• administrare pe cale orală de paracetamol (acetaminofen) 1000 mg (sau echivalent), plus*

*• administrare pe cale orală sau intravenoasă de antihistaminice (50 mg difenhidramină sau 10 mg cetirizină sau echivalent), plus*

*• administrare pe cale intravenoasă de corticosteroizi (100 mg prednisolon sau echivalent).*

***Doze:***

***LLC netratată anterior:***

*Pentru LLC netratată anterior, doza recomandată şi schema de administrare este de 300 mg în ziua 1, urmată de 1000 mg o săptămână mai târziu în ziua 8 (ciclul 1), fiind urmată de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor ulterioare, pentru minim 3 cicluri, până la obţinerea celui mai bun răspuns sau până la un maxim de 12 cicluri (la fiecare 28 de zile). Se asociază cu Clorambucil sau Bendamustin.*

***LLC refractară***

*Doza recomandată este de 300 mg pentru prima perfuzie şi 2000 mg pentru toate perfuziile ulterioare. Schema de administrare a perfuziilor constă în 8 perfuzii consecutive săptămânale, urmate la interval de 4 - 5 săptămâni de 4 perfuzii lunare consecutive (adică la fiecare 4 săptămâni).*

***LLC recidivantă***

*Pentru LLC recidivantă, doza recomandată şi schema de administrare este de 300 mg în ziua 1 urmată de 1000 mg o săptămână mai târziu în ziua 8 (ciclul 1), fiind urmată de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor ulterioare, la intervale de 4 săptămâni, timp de până la maximum 6 cicluri. Se asociază cu Fludarabina şi Ciclofosfamida.*

***Mod de administrare:***

*• Ofatumumab se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă şi trebuie diluat înainte de administrare.*

*• Soluţia pentru perfuzie se obţine prin dizolvare Ofatumumab în 1000 ml ser fiziologic (ser clorurat 0.9%) şi trebuie folosită în decurs de 24 de ore de la preparare.*

*• Viteza de administrare a perfuziei iniţiale cu 300 mg de ofatumumab (0.3 mg/mL) trebuie să fie de 12 ml/h. Dacă nu apar reacţii rata de perfuzie va creşte (dublare) la fiecare 30 minute până la o viteză maximă de 400 ml/oră. Potrivit acestei scheme durata perfuziei va fi de aproximativ 4 ore şi 30 min.*

*• Dacă prima perfuzie a decurs fără incidente, la următoarele perfuzii se va începe administrarea cu o rată de 25 ml/oră cu o creştere (dublare) treptată a ratei la fiecare 30 minute până la un maxim de 400 ml/min. Astfel durata perfuziei va fi de aproximativ 4 ore.*

*• Reacţii adverse la medicament asociate perfuziei pot duce la* ***scăderea vitezei*** *de administrare a perfuziei.*

*- În cazul unor* ***reacţii adverse uşoare sau moderate****, perfuzia trebuie întreruptă şi reîncepută cu o viteză egală cu jumătate din cea de la momentul întreruperii, după ce starea pacientului este stabilizată. Dacă viteza de perfuzie nu a fost crescută de la valoarea iniţială de 12 ml/oră înainte de întreruperea cauzată de apariţia reacţiilor adverse, perfuzia trebuie reîncepută la 12 ml/oră, viteza standard de iniţiere a perfuziei. Se poate continua creşterea vitezei de perfuzie conform procedurilor standard, în funcţie de decizia medicului şi de toleranţa pacientului (fără a depăşi dublul vitezei la fiecare 30 de minute).*

*- În cazul unei* ***reacţii adverse severe****, perfuzia trebuie întreruptă şi reiniţiată la 12 ml/oră, după ce starea pacientului este stabilă. Se poate continua creşterea vitezei de administrare a perfuziei conform procedurilor standard, în funcţie de decizia medicului şi de toleranţa pacientului (fără a depăşi dublul vitezei la fiecare 30 de minute).*

***Monitorizare:***

*• Evaluare preterapeutică*

*- Verificarea diagnosticului*

*- Determinarea stadiului bolii - examen clinic, prezenţa/absenţa semne B, hemograma completă*

*- Înregistrare status performant (ECOG)*

*- hemoleucogramă cu formulă leucocitară*

*- alte analize de biochimie, funcţie renală hepatică şi ionograma*

*- teste virale - AgHBs, Ac anti HBc, Ac anti HCV, HIV*

*- opţional, deleţia 17/mutaţie p 53*

*- evaluare cardiologică ECG +/- Echo cord.*

*• Evaluare risc apariţie sindrom de liză tumorală cu prevenţia şi tratarea acestuia*

*• Evaluare periodică a hemogramei şi teste biochimice*

*• Toţi pacienţii trebuie să fie verificaţi pentru semne* ***de infecţie cu virusul hepatitic B*** *(VHB) prin determinarea AgHBs şi anticorpilor anti-HBc* ***înainte de iniţierea*** *tratamentului cu Ofatumumab.*

*- În cazul pacienţilor cu dovezi ale unei* ***infecţii anterioare cu VHB*** *(AgHBs negativi, anticorpi anti-HBc pozitivi), se solicită consult gastroenterologie/boli infecţioase pentru supravegherea şi iniţierea terapiei antivirale pentru VHB.*

*- Pacienţii cu dovezi ale unei infecţii anterioare cu VHB trebuie* ***monitorizaţi*** *pentru semnele clinice şi de laborator ale infecţiei cu VHB sau ale reactivării hepatitei B* ***în timpul tratamentului*** *cu Ofatumumab şi* ***timp de 6 - 12 luni după*** *administrarea ultimei perfuzii cu Ofatumumab.*

*• Pacienţii cu* ***antecedente de boală cardiacă*** *trebuie monitorizaţi atent.*

***Modificări de doze:***

*• toxicitate hematologică - administrarea trebuie amânată când PN sub 1000/mmc şi Tr 100.000/mmc fără modificarea dozelor*

*• toxicitate renală - nu sunt studii, nu se recomandă ajustarea dozelor în caz de insuficienţă renală uşoară sau medie cu un clearance creatinină peste 30 ml/min*

*• toxicitate hepatică - nu sunt studii, nu se recomandă ajustare doze*

***Terapii asociate***

*Allopurinol 300 mg/zi timp de 7 zile cu 24 - 48 ore înainte de iniţierea primului ciclu terapeutic*

***VII. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE***

*• Evaluarea eficacităţii terapeutice se face prin* ***aprecierea*** *evoluţiei componentelor* ***criteriilor de răspuns*** *conform Ghidurilor pentru LLC ale Grupului de Lucru al National Cancer Institute Working Group* ***(NCIWG)****.*

*• Acestea includ îmbunătăţiri asociate simptomelor constituţionale, limfadenopatiei, organomegaliei sau citopeniei.*

***VIII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI***

*•* ***Hipersensibilitate*** *la ofatumumab sau la oricare dintre excipienţi.*

*• Reacţii severe şi recidivante în timpul perfuziei cu ofatumumab.*

*• Suspiciunea de* ***leucoencefalopatia multifocală progresivă****.*

*• Reactivarea* ***hepatita B*** *în timpul tratamentului cu ofatumumab.*

*• Apariţia de* ***aritmii cardiace grave*** *sau care pun viaţa pacientului în pericol.*

*• Semne de progresie a bolii.*

***IX. PRESCRIPTORI***

*Medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz.*

**#M14**

***DCI: DASATINIBUM***

***I. Indicaţie:***

*1. Leucemia mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+)*

***II. Criterii de includere:***

*Dasatinibum este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi:*

*- cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) în fază cronică, nou diagnosticaţi.*

*- cu LMC în fază cronică, accelerată sau blastică cu rezistenţă sau intoleranţă la terapii anterioare.*

*- cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu Ph+ şi LMC în fază blastică limfoidă cu rezistenţă sau intoleranţă la terapii anterioare.*

***III. Criterii de excludere de la tratament:***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi (pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficienţă de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză)*

***IV. Tratament:***

***A. Doze:***

*- Doza iniţială recomandată pentru LMC în fază cronică este de 100 mg dasatinib o dată pe zi, administrată oral.*

*- Doza iniţială recomandată pentru LMC în fază accelerată, blastică de tip mieloid sau limfoid (fază avansată) sau LAL Ph+ este de 140 mg o dată pe zi, administrată oral.*

*- La pacienţii adulţi cu LMC şi LAL Ph+ care nu au obţinut un răspuns hematologic sau citogenetic la doza iniţială recomandată, este permisă creşterea dozei la 140 mg o dată pe zi (LMC în fază cronică) sau 180 mg o dată pe zi (LMC în fază avansată sau LAL Ph+).*

*- Creşterea sau scăderea dozei este recomandată pe baza răspunsului pacientului la tratament şi a tolerabilităţii.*

***B. Durata tratamentului:*** *până la progresia bolii sau până când pacientul nu îl mai tolerează.*

***C. Ajustări sau modificări ale dozei:***

*-* ***Toxicitate hematologică*** *(mielosupresie):*

*• LMC în fază cronică (doză iniţială 100 mg o dată pe zi):*

*- dacă numărul absolut al neutrofilelor este < 500/mmc şi/sau trombocitele < 50 000/mmc se opreşte tratamentul; când neutrofilele cresc >/= 1000/mmc şi trombocitele >/= 50 000/mmc se reia tratamentul la doza iniţială.*

*- În caz de recurenţă, pentru al 2-lea episod se repetă pasul 1 şi se reia tratamentul la o doză redusă de 80 mg o dată pe zi; pentru al treilea episod, se reduce şi mai mult doza, la 50 mg o dată pe zi (la pacienţii nou diagnosticaţi) sau se opreşte tratamentul (la pacienţii cu rezistenţă sau intoleranţă la terapia anterioară, inclusiv imatinib).*

*• LMC în fază accelerată sau blastică şi LAL Ph+ (doză iniţială 140 mg o dată pe zi):*

*- dacă numărul absolut al neutrofilelor este < 500/mmc şi/sau trombocitele < 10 000/mmc se verifică dacă citopenia e legată de leucemie (aspirat de măduvă sau biopsie);*

*- dacă citopenia nu este legată de leucemie, se opreşte tratamentul; când neutrofilele >/= 1000/mmc şi trombocitele >/= 20 000/mmc se reia tratamentul la doza de start iniţială;*

*- dacă citopenia revine, se repetă pasul 1 şi se reia tratamentul la doză redusă de 100 mg o dată pe zi (al doilea episod) sau 80 mg o dată pe zi (al treilea episod);*

*- dacă citopenia este legată de leucemie, se ia în calcul creşterea dozei la 180 mg o dată pe zi.*

*-* ***Toxicitate nehematologică:***

*• reacţie adversă non-hematologică moderată, de grad 2:*

*- tratamentul se întrerupe până la rezolvarea reacţiei adverse; tratamentul se reia cu aceeaşi doză în cazul în care este prima apariţie a reacţiei adverse şi în doza redusă în cazul unei recurenţe.*

*• reacţii adverse non-hematologice severe, de grad 3 sau 4:*

*- tratamentul se întrerupe până la rezolvarea reacţiei adverse şi poate fi reluat conform necesităţilor la o doză redusă în funcţie de severitatea iniţială a reacţiei adverse.*

***Monitorizarea tratamentului:***

*- definirea răspunsului la tratament şi monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).*

*- dasatinib este asociat cu retenţia de fluide; monitorizare atentă a pacienţilor, în special a celor > 65 ani (au o probabilitate mai mare de dezvoltare a acestei reacţii adverse) şi gestionarea promptă a manifestărilor apărute.*

*- precauţie la pacienţii cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidenţierea unui efect asupra intervalului QTc; efectuarea unei ECG iniţiale înainte de începerea tratamentului cu dasatinib precum şi ulterior, periodic, pe parcursul terapiei.*

*- Hipokaliemia şi hipomagneziemia trebuiesc corectate înainte de administrarea dasatinib şi trebuiesc monitorizate periodic pe parcursul terapiei.*

*- Monitorizarea pentru depistarea precoce a instalării hipertensiunii arteriale pulmonare.*

*- risc de reactivare a hepatitei VHB+; testare pentru infecţie VHB înaintea începerii tratamentului; monitorizare atentă a purtătorilor de VHB pentru depistarea de semne şi simptome ale infecţiei active cu VHB, pe toată durata tratamentului şi apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia.*

***Criterii de întrerupere a tratamentului:***

*1. Intoleranţa la tratament.*

*2. Eşec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).*

***V. Prescriptori:***

*- iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz.*

*- continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.*

**#M14**

***DCI: NILOTINIB***

***I. Indicaţie:***

*1. Leucemie granulocitară cronică (LGC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (Ph+)*

***II. Criterii de includere:***

*Nilotinib este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu:*

*- leucemie granulocitară cronică (LGC) cu cromozom Philadelphia, în fază cronică, recent diagnosticată,*

*- leucemie granulocitară cronică (LGC) cu cromozom Philadelphia, în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la terapie anterioară.*

***III. Criterii de excludere de la tratament:***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

***IV. Tratament:***

*A. Doze:*

*- Doza recomandată de Nilotinib este:*

*• 300 mg de două ori pe zi la pacienţii recent diagnosticaţi cu LGC în fază cronică (tratament de primă linie),*

*• 400 mg de două ori pe zi la pacienţii cu LGC în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la terapie anterioară (tratament de linia a doua).*

*- Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât există beneficiu terapeutic pentru pacient.*

*- Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci trebuie să ia doza uzuală următoare prescrisă.*

*B. Ajustări sau modificări ale dozei:*

*- În cazul apariţiei manifestărilor toxice hematologice (neutropenie, trombocitopenie) care nu sunt determinate de boala poate fi necesară întreruperea temporară a tratamentului cu Nilotinib şi/sau reducerea dozei (vezi tabel 1):*

*Tabelul 1*

*Ajustări ale dozei în caz de neutropenie şi trombocitopenie*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| LGC în fază cronică, | NAN\* < 1,0 x 109/l| 1. Tratamentul cu Nilotinib |*

*| recent diagnosticată,| şi/sau numărul de | trebuie întrerupt şi |*

*| în cazul | trombocite < 50 x | hemoleucograma trebuie |*

*| administrării dozei | 109/l | monitorizată. |*

*| de 300 mg de două ori| | 2. Tratamentul trebuie reluat în |*

*| pe zi şi | | decurs de 2 săptămâni după ce NAN|*

*| LGC care prezintă | | > 1,0 x 109/l şi/sau numărul de |*

*| rezistenţă sau | | trombocite > 50 x 109/l. |*

*| intoleranţă la | | 3. Dacă valorile hemoleucogramei |*

*| imatinib, în fază | | rămân scăzute, poate fi necesară |*

*| cronică în cazul | | reducerea dozei la 400 mg o dată |*

*| administrării dozei | | pe zi. |*

*| de 400 mg de două ori| | |*

*| pe zi | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| CML care prezintă | NAN\* < 0,5 x 109/l| 1. Tratamentul cu Nilotinib |*

*| rezistenţă sau | şi/sau numărul de | trebuie întrerupt şi |*

*| intoleranţă la | trombocite < 10 x | hemoleucograma trebuie |*

*| imatinib în cazul | 109/l | monitorizată. |*

*| administrării dozei | | 2. Tratamentul trebuie reluat în |*

*| de 400 mg de două ori| | decurs de 2 săptămâni după ce NAN|*

*| pe zi | | > 1,0 x 109/l şi/sau numărul de |*

*| | | trombocite > 20 x 109/l. |*

*| | | 3. Dacă valorile hemoleucogramei |*

*| | | rămân scăzute, poate fi necesară |*

*| | | reducerea dozei la 400 mg o dată |*

*| | | pe zi. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\* NAN = numărul absolut de neutrofile*

*- Dacă apar manifestări de toxicitate non-hematologică, moderate sau severe, semnificative clinic:*

*• trebuie întreruptă administrarea, aceasta putând fi reluată ulterior prin administrarea dozei de 400 mg o dată pe zi, după remisiunea manifestărilor toxice.*

*• dacă este adecvat din punct de vedere clinic, trebuie avută în vedere creşterea din nou a dozei la doza iniţială de 300 mg de două ori pe zi la pacienţii cu diagnostic recent de LGC, în fază cronică, sau la 400 mg de două ori pe zi la pacienţi cu LGC care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la imatinib, în fază cronică şi accelerată.*

*- Creşteri ale valorilor lipazemiei:*

*• în cazul creşterilor de Gradul 3 - 4 ale valorilor lipazemiei, trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului.*

*• valorile lipazemiei trebuie testate lunar sau după cum este indicat clinic.*

*- Creşteri ale valorilor bilirubinemiei şi ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice:*

*• în cazul creşterilor de Gradul 3 - 4 ale bilirubinemiei şi transaminazelor hepatice, trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului.*

*• valorile bilirubinemiei şi ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice trebuie testate lunar sau după cum este indicat clinic.*

*Monitorizarea tratamentului:*

*- definirea răspunsului la tratament şi monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).*

*- precauţie la pacienţii cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidenţierea unui efect asupra intervalului QTc; efectuarea unei ECG iniţiale înainte de începerea tratamentului cu nilotinib precum şi ulterior, periodic, pe parcursul terapiei.*

*- Hipokaliemia şi hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrarea nilotinib şi trebuie monitorizate periodic pe parcursul terapiei.*

*Criterii de întrerupere a tratamentului:*

*1. Intoleranţa la tratament.*

*2. Eşec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).*

***V. Prescriptori:***

*- iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz*

*- continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii desemnaţi.*

**#M13**

***DCI: EVEROLIMUS (VOTUBIA)***

**#M7**

***INDICAŢII:***

***I. Astrocitom subependimal cu celule gigante (ASCG) asociat complexului sclerozei tuberoase (TSC)***

***1. Metodologia de includere în tratament cu Everolimus:***

*• Pacienţi cu astrocitom subependimal cu celule gigant (ASCG) asociat complexului sclerozei tuberoase (CST), care necesită intervenţie terapeutică, dar care nu pot fi supuşi intervenţiei*

*• Prezenţa a cel puţin o leziune de tip astrocitom subependimal cu celule gigant (ASCG) cu diametrul maxim mai mare de 0.5 cm documentată prin examen imagistic (IRM sau CT)*

*• Creşterea ASCG argumentată prin imagini radiologice seriale*

*• Vârsta >/= 1 an*

***2. Metodologia de excludere din tratamentul cu Everolimus:***

*• Pacienţii cu simptomatologie acută datorată ASCG unde intervenţia chirurgicală este indicată.*

*• Hipersensibilitate cunoscută la Everolimus sau la alţi derivaţi de rapamicină (sirolimus) sau la oricare dintre excipienţi.*

***3. Doze şi mod de administrare:***

*• Doza iniţială recomandată de Everolimus pentru tratarea pacienţilor cu ASCG este 4,5 mg/m2, concentraţiile minime de everolimus în sângele integral trebuie evaluate la aproximativ 2 săptămâni de la începerea tratamentului;*

*• Dozarea se va face individualizat în funcţie de suprafaţa corporală (SC), folosind formula Dubois, unde masa (m) este exprimată în kilograme, iar înălţimea (h) în centimetri: SC = (W0,425 x H0,725) x 0,007184*

*• Doza trebuie crescută treptat pentru a atinge concentraţiile de 5 până la 15 ng/ml;*

*• Doza poate fi crescută pentru a obţine o concentraţie plasmatică mai mare în limita intervalului-ţintă, pentru a se obţine eficacitatea optimă, în funcţie de tolerabilitate;*

*• Odată ce s-a obţinut o doză stabilă, trebuie să se monitorizeze concentraţiile plasmatice la intervale de 3 până la 6 luni la pacienţii cu suprafaţă corporală în schimbare sau la intervale de 6 până la 12 luni la pacienţi cu suprafaţă corporală stabilă.*

*• Trecerea de la o formă farmaceutică la alta: doza trebuie ajustată pentru a se obţine concentraţia cea mai apropiată la miligram a noii forme farmaceutice, iar concentraţia sanguină a Everolimus trebuie evaluată la aproximativ 2 săptămâni.*

*• Recomandările privind dozele la pacienţii copii şi adolescenţi cu ASCG sunt conforme cu cele la pacienţii adulţi cu ASCG.*

***4. Modificările dozei cauzate de reacţiile adverse***

*• Pentru reacţii adverse de gradul 1, nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.*

*• Pentru reducerea dozei sub cea mai mică concentraţie disponibilă, trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.*

***5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului***

*• Monitorizarea terapeutică a concentraţiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este necesară la pacienţii trataţi pentru ASCG.*

*• Concentraţiile trebuie evaluate la aproximativ 2 săptămâni de la doza iniţială, după orice modificare a dozei sau a formei farmaceutice, după iniţierea sau modificarea administrării concomitente de inductori sau inhibitori CYP3A4 sau după orice modificare a status-ului hepatic (Child-Pugh).*

***6. Monitorizarea răspunsului la tratament:***

*• Volumul ASCG trebuie evaluat la aproximativ 3 luni de la iniţierea tratamentului cu Everolimus*

*• Investigaţii imagistice (IRM):*

*- La fiecare 3 luni în primul an de tratament;*

*- La 6 luni în cazul ASCG cu diametrul maxim mai mare de 1 cm;*

*- La 12 luni, începând cu al doilea an de tratament;*

***7. Criterii de întrerupere a tratamentului:***

*• Lipsa eficacităţii clinice (evidenţiată prin examene imagistice IRM)*

*• Reacţii adverse severe sau contraindicaţii*

*• Lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare*

*8.* ***Reluare tratament (condiţii):*** *Urmând criteriile prezentului protocol*

**#M14**

*9.* ***Prescriptori:*** *Medici din specialitatea neurologie pediatrică, neurologie medicală, nefrologie, urologie.*

**#M7**

***Oprirea tratamentului trebuie raportată la CNAS în termen de maximum 10 zile de către medicul prescriptor.***

***II. INDICAŢII: Angiomiolipom renal asociat cu complexul sclerozei tuberoase (TSC)***

***1. Metodologia de includere în tratamentul cu Everolimus:***

*• Pacienţi adulţi cu angiomiolipom renal asociat cu complexul sclerozei tuberoase (CST) care prezintă riscul apariţiei de complicaţii (pe baza unor factori cum sunt dimensiunea tumorii, prezenţa anevrismului sau prezenţa tumorilor multiple sau bilaterale) dar care nu necesită intervenţie chirurgicală imediată.*

*• Leziunile AML cu diametrul maxim egal sau mai mare de 3 cm documentat prin examen imagistic (RMN sau CT); tratamentul cu un inhibitor de mTOR este recomandat ca fiind cel mai eficient tratament de prima linie. (Evidenţă de Categorie 1);*

*• Creşterea în dimensiuni a angiolipomului argumentată prin imagini radiologice seriale;*

*• Evaluarea funcţiei renale (teste serice pentru determinarea ratei de filtrare glomerulară) şi a tensiunii arteriale;*

***2. Metodologia de excludere din tratamentul cu Everolimus:***

*• Pacienţii cu simptomatologie acută datorată angiomiolipomului unde intervenţia chirurgicală este indicată (inclusiv hemoragie determinată de AML);*

*• Hipersensibilitate cunoscută la Everolimus sau la alţi derivaţi de rapamicină (sirolimus) sau la oricare dintre excipienţi.*

***3. Doze şi mod de administrare:***

*• Doza recomandată este de 10 mg de everolimus o dată pe zi.*

*• Hipertensiunea la pacienţii cu AML trebuie tratată de primă intenţie cu un inhibitor al sistemului Renină-Angiotensină-Aldosteron, însă trebuie evitată asocierea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei la pacienţii trataţi cu un inhibitor de mTOR. (Evidenţă de Categorie 1)*

***4. Modificările dozei cauzate de reacţiile adverse***

*• Pentru reacţii adverse de gradul 1, nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.*

*• Pentru reducerea dozei sub cea mai mică concentraţie disponibilă, trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.*

***5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului***

*• Monitorizarea terapeutică a concentraţiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este o opţiune ce va fi luată în considerare pentru pacienţii trataţi pentru angiomiolipom renal asociat cu CST după iniţierea sau modificarea administrării concomitente cu inductori sau inhibitori ai CYP3A4, după orice modificare a status-ului hepatic (Child-Pugh).*

***6. Monitorizarea răspunsului la tratament:***

*• Volumul Angiomiolipomului trebuie evaluat la 6 luni de la iniţierea tratamentului cu Everolimus;*

*• Investigaţii imagistice (CT sau RMN):*

*- La fiecare 6 luni de la iniţierea tratamentului cu Everolimus;*

*- RMN este recomandat la 1 - 3 ani de la diagnosticul iniţial;*

*• Evaluarea cel puţin anuală a funcţiei renale (incluzând rata de filtrare glomerulară) şi a tensiunii arteriale;*

***7. Criterii de întrerupere a tratamentului:***

*• Lipsa eficacităţii clinice (evidenţiată prin examene imagistice RMN)*

*• Reacţii adverse severe sau contraindicaţii*

*• Lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare*

*8.* ***Reluare tratament (condiţii):*** *Urmând criteriile prezentului protocol*

*9.* ***Prescriptori:*** *Medici din specialitatea neurologie pediatrică, neurologie medicală, nefrologie, urologie.*

***Oprirea tratamentului trebuie raportată la CNAS în termen de maximum 10 zile de către medicul prescriptor.***

**#M14**

***DCI: RUXOLITINIBUM***

***I. Indicaţie:***

*- Mielofibroza primară (mielofibroză idiopatică cronică),*

*- Mielofibroza secundară post-policitemie vera (PV) sau post-trombocitemie esenţială (TE).*

***II. Criterii de includere:***

*- tratamentul splenomegaliei sau simptomelor asociate bolii la pacienţi adulţi cu:*

*• mielofibroză primară (mielofibroză idiopatică cronică),*

*• mielofibroza post-policitemie vera sau post-trombocitemie esenţială.*

***III. Criterii de excludere de la tratament:***

*1. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*2. Sarcina*

*3. Alăptare*

***IV. Criterii de diagnostic:***

***A. Mielofibroza primară*** *(Criterii de diagnostic conform clasificării OMS 2008):*

*-* ***Criterii majore*** *(obligatorii):*

*• Proliferare megacariocitară şi atipie acompaniată fie de fibroză colagenică fie de fibroză reticulinică*

*• Excluderea diagnosticului de LGC, SMD, PV şi alte neoplazii mieloide*

*• Prezenţa JAK2V617 sau a altor markeri clonali sau lipsa evidenţierii fibrozei reactive la nivelul măduvei osoase.*

*-* ***Criterii adiţionale*** *(pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 4):*

*• Leucoeritroblastoza*

*• Creşterea nivelului seric al LDH*

*• Anemie*

*• Splenomegalie palpabilă*

***B. Mielofibroza secundară post Policitemia Vera (PV) şi post Trombocitemie Esenţială (TE)*** *(Conform IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment))*

*-* ***Post PV:***

*•* ***Criterii necesare*** *(obligatorii):*

*- Diagnostic anterior de PV conform criteriilor OMS*

*- Fibroză de măduvă osoasă de grad 2 - 3 (pe o scală 0 - 3) sau grad 3 - 4 (pe o scală 0 - 4)*

*•* ***Criterii adiţionale*** *(pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 4):*

*- Anemia sau lipsa necesităţii flebotomiei în absenţa terapiei citoreductive*

*- Tablou leucoeritroblastic în sângele periferic*

*- Splenomegalie evolutivă*

*- Prezenţa a minim unul din trei simptome constituţionale: pierdere în greutate > 10% în 6 luni, transpiraţii nocturne, febra >37.5° de origine necunoscută*

*-* ***Post TE:***

*•* ***Criterii necesare*** *(obligatorii):*

*- Diagnostic anterior de TE conform criteriilor OMS*

*- Fibroză de măduvă osoasă de grad 2 - 3 (pe o scală 0 - 3) sau grad 3 - 4 (pe o scală 0 - 4)*

*•* ***Criterii adiţionale*** *(pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 5):*

*- Anemia şi scăderea hemoglobinei faţă de nivelul bazal*

*- Tablou leucoeritroblastic în sângele periferic*

*- Splenomegalie evolutivă*

*- Prezenţa a minim unul din trei simptome constituţionale: pierdere în greutate, transpiraţii nocturne, febră de origine necunoscută*

*- Valori crescute ale LDH*

***V. Tratament:***

***A. Doze:***

*- doza iniţială recomandată de Ruxolitinib este:*

*•* ***15 mg*** *de* ***două ori pe zi****, pentru pacienţii cu un număr de* ***trombocite între 100000/mm3 şi 200000/mm3****, şi*

*•* ***20 mg*** *de* ***două ori pe zi****, pentru pacienţii cu un număr de* ***trombocite*** *de* ***peste 200000/mm3.***

*• există informaţii limitate pentru a recomanda o doză iniţială pentru pacienţi care prezintă un număr de trombocite* ***între 50000/mm3 şi < 100000/mm3****.*

*Doza iniţială maximă recomandată pentru aceşti pacienţi este de* ***5 mg*** *de* ***două ori pe zi****, fiind necesară precauţie la creşterea treptată a dozei la aceşti pacienţi.*

***B. Ajustările dozei:***

*- Dozele trebuie* ***crescute treptat*** *pe baza profilului de siguranţă şi eficacitate.*

*- Tratamentul trebuie* ***oprit în cazul unui număr de trombocite sub 50000/mm3*** *sau al unui număr absolut de* ***neutrofile sub 500/mm3****. După revenirea numărului de trombocite şi neutrofile la valori situate peste aceste valori, se poate relua administrarea dozei la 5 mg de două ori pe zi şi, treptat, se poate creşte doza, cu monitorizarea atentă a hemogramei, inclusiv numărarea separată a leucocitelor.*

*-* ***Reducerea dozei*** *trebuie avută în vedere dacă* ***numărul de trombocite scade sub 100000/mm3****, cu scopul de a evita întreruperile dozei din cauza trombocitopeniei.*

*- Dacă eficacitatea este considerată insuficientă, iar numărul de trombocite şi neutrofile adecvat,* ***dozele pot fi crescute cu maximum 5 mg de două ori pe zi****.*

*-* ***Doza iniţială nu trebuie crescută în primele patru săptămâni*** *de tratament, iar* ***ulterior la intervale de minimum 2 săptămâni****.*

*-* ***Doza maximă*** *de Ruxolitinib este de* ***25 mg de două ori pe zi***

*- La pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min), doza iniţială recomandată pe baza numărului de trombocite la pacienţii cu MF va fi redusă cu aproximativ 50% şi administrată de două ori pe zi.*

*- La pacienţii cu orice grad de insuficienţă hepatică, doza iniţială recomandată în funcţie de numărul de trombocite trebuie redusă cu aproximativ 50% şi va fi administrată de două ori pe zi. Dozele următoare trebuie ajustate pe baza monitorizării atente a siguranţei şi eficacităţii.*

***C.*** *Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât raportul risc - beneficiu rămâne pozitiv.*

***Monitorizarea tratamentului:***

*- înainte de iniţierea tratamentului cu Ruxolitinib, trebuie efectuată o hemogramă completă (inclusiv numărarea separată a leucocitelor).*

*- hemograma completă (inclusiv numărarea separată a leucocitelor) trebuie efectuată la fiecare 2 - 4 săptămâni până la stabilizarea dozelor de Ruxolitinib, apoi conform indicaţiilor clinice.*

***Criterii de întrerupere a tratamentului:***

*1. tratamentul trebuie întrerupt după 6 luni dacă nu a existat o reducere a dimensiunii splinei sau o îmbunătăţire a simptomelor de la începerea tratamentului.*

*2. tratamentul cu ruxolitinib va fi întrerupt definitiv la pacienţii care au demonstrat un anumit grad de ameliorare clinică dacă menţin o creştere a lungimii splinei de 40% comparativ cu dimensiunea iniţială (echivalentul, în mare, al unei creşteri de 25% a volumului splinei) şi nu mai prezintă o ameliorare vizibilă a simptomelor aferente bolii.*

*3. Intoleranţa la tratament.*

***VI. Prescriptori:***

*1. iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie (sau oncologie medicală, după caz)*

*2. continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii desemnaţi.*

**#M7**

***DCI: BOSENTANUM***

*Introducere:*

*Sclerodermia (SSc) este o afecţiune reumatică rară asociată cu morbiditate şi mortalitate crescută. Ulceraţiile digitale sunt o complicaţie frecventă a bolii afectând 35 - 60% dintre pacienţi. 32% dintre pacienţii cu SSc au ulceraţii recurente sau persistente, 30% au ulceraţii severe (cu evoluţie spre gangrenă sau necesită simpatectomie). Frecvent ulceraţiile se suprainfectează putând determina osteomielită, gangrenă, amputaţie sau chiar septicemie. Endotelina-1 este una dintre elementele cheie ale disfuncţiei endoteliale la pacienţii cu sclerodermie, fiind una dintre cele mai potente substanţe vasoconstrictoare cunoscute şi care poate favoriza, de asemenea, fibroza, proliferarea celulară, hipertrofia şi remodelarea vasculară şi este un factor proinflamator.*

*Bosentanul este un antagonist dual al receptorilor endotelinei cu afinitate atât pentru receptorii A (ETA), cât şi pentru receptorii B (ETB) ai endotelinei.*

*Studiile la pacienţii trataţi cu bosentan (studiul RAPIDS-1 şi studiul RAPIDS-2) au demonstrate reducerea numărului de ulceraţii digitale* ***noi****, mai puţine* ***ulcere digitale multiple****. Efectul Bosentanului de reducere a numărului de ulcere digitale noi a fost mai pronunţat la pacienţii cu ulcere digitale multiple. Studiile clinice nu au dovedit efecte benefice ale Bosentan-ului în ceea ce priveşte vindecarea ulcerelor digitale* ***existente*** *(reducerea timpului până la vindecare).*

***I. Criterii de includere***

***1.*** *Pacient adult (> 18 ani) cu diagnostic de sclerodermie sistemică (SSc) conform criteriilor ACR/EULAR 2013.*

*Criterii de diagnostic SSc:*

*Scleroza tegumentelor proximal de articulaţiile metacarpo-falangiene sau îndeplinirea a 9 puncte din următoarele:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***CRITERIU*** *|* ***SUBCRITERIU*** *|* ***SCOR*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| Afectare | Edem al degetelor | 2 |*

*| cutanată |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| | Sclerodactilie | 4 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| Leziuni | Ulceraţii digitale | 2 |*

*| digitale |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| prezente | Cicatrici stelate | 3 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| Telangiectazii | Prezente | 2 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| Anomalii ale | La examenul capilaroscopic prezenţa megacapilarelor | 2 |*

*| capilarelor | sau scăderea certă a densităţii anselor capilare, | |*

*| patului unghial| eventual cu dezorganizarea arhitecturii reţelei | |*

*| | capilare | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| Afectare | Hipertensiune arterială pulmonară documentată cel | 2 |*

*| pulmonară | puţin ecografic: PAPs > 45 mm Hg/pneumopatie | |*

*| | interstiţială difuză documentată prin tomografie | |*

*| | pulmonară sau prin scăderea capacităţii vitale < 60% | |*

*| | din valoarea prezisă | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| Fenomen Raynaud| prezent | 3 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*| Anticorpi | Ac anti-centromer | 3 |*

*| specifici | Ac anti-topoizomerază I (Scl-70) | |*

*| | Ac anti-ARN-polimerază III | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

*|* ***Scor Total*** *| |* ***Scor*** *|*

*| | |* ***>/= 9****|*

*| | |* ***= ScS****|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|*

***2.*** *Prezenţa unui Ac antinuclear specific şi capilaroscopia cu pattern specific sunt obligatorii pentru iniţiere tratament.*

***3.*** *Prezenţa* ***ulceraţiilor actuale sau cel puţin a un ulcer digital recurent, de dată recentă (în ultimele 3 luni)*** *de cauză ischemică în condiţiile unei bune complianţe la terapia standard.*

*Ulceraţiile ischemice sunt definite ca arie de denudare cutanată de minim 1 mm, cu pierderea cel puţin a stratului epidermic.*

*Cicatricile datorate ulceraţiilor, istoricul de gangrene/amputaţie, ulceraţiile datorate extruziei de la nivelul calcificărilor subcutanate nu reprezintă indicaţii.*

*Se recomandă utilizarea următoarelor definiţii:*

*Ulcer digital - arie dureroasă de dezepitelizare care poate fi denudată sau acoperită de crustă/material necrotic. Denudarea echivalează cu ulceraţii active. Se exclud următoarele: paraonihia, ulceraţii prin extruzionare material calcificat, ulceraţiile de la nivelul suprafeţelor de acoperire ale articulaţiilor metacarpofalangiene sau a coatelor.*

***4.*** *Eşecul terapiei de primă linie recomandată în tratamentul şi prevenţia ulceraţiilor digitale reprezentată de blocantele de calciu (de elecţie Nifedipina) la doze maximale indicate sau tolerate de pacient.*

***II. Contraindicaţii.***

*• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*• Insuficienţă hepatică moderată până la severă, adică clasa B sau C Child-Pugh*

*• Concentraţii plasmatice iniţiale ale aminotransferazelor hepatice (AST şi/sau ALT) de 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normalului*

*• Utilizarea concomitentă a ciclosporinei*

*• Sarcină*

*• Administrarea la femei aflate la vârstă fertilă care nu utilizează metode contraceptive sigure*

***III. Schema terapeutică***

*Tratamentul cu Bosentan trebuie iniţiat la o doză de 62,5 mg de două ori pe zi timp de 4 săptămâni, apoi crescut la o doză de întreţinere de 125 mg de două ori pe zi. Aceleaşi recomandări se aplică la reînceperea tratamentului cu Bosentan după întreruperea acestuia.*

*Experienţa provenind din studiile clinice controlate referitor la această indicaţie este limitată la 6 luni.*

***IV. Monitorizarea eficacităţii***

*Endpoint primar:*

*• reducerea numărului de ulceraţii digitale* ***noi*** *(cu 50%) după 24 săptămâni de tratament*

*• tratamentul cu Bosentan nu scurtează timpul de vindecare al ulceraţiilor dar un criteriu al eficacităţii constă în menţinerea unei ulceraţii vindecate timp de 12 săptămâni*

*Endpoint-uri secundare sunt reprezentate de ameliorarea calităţii vieţii:*

*• ameliorarea scalelor VAS pentru sindrom Raynaud şi ulceraţii cu > 50%*

*• ameliorarea scorului indicelui de dizabilitate HAQ-Di din cadrul sHAQ (scleroderma health assesment questionnaire) cu 50% (prin ameliorarea componentelor ce implică utilizarea mâinilor: îmbrăcare, îngrijire, apucare etc.)*

***V. Monitorizarea efectelor adverse***

*Valorile concentraţiilor plasmatice ale aminotransferazelor hepatice trebuie determinate înaintea începerii tratamentului şi ulterior, la intervale lunare. În plus, aceste concentraţii plasmatice ale aminotransferazelor hepatice trebuie determinate la 2 săptămâni după orice creştere a dozei.*

*Hemograma - se recomandă determinarea concentraţiilor de hemoglobină înaintea începerii tratamentului, lunar în primele 4 luni de tratament şi apoi la intervale de 4 luni.*

***SCALE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII***

***Evaluarea ulceraţiilor***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|Mână | |Dimensiuni|Durere|Denudare|Cicatrice/|Calcificări|Data |*

*|dreaptă| | | | |Detritus | |apariţiei|*

*| | | | | |necrotic | | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Deget I | | | | | | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Deget II | | | | | | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Deget III| | | | | | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Deget IV | | | | | | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Deget V | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*|Mână | Deget I | | | | | | |*

*|stângă |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Deget II | | | | | | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Deget III| | | | | | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Deget IV | | | | | | |*

*| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Deget V | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*) Vor fi evaluate cu predilecţie ulceraţiile digitale active. Se exclud următoarele: paraonihia, ulceraţii prin extruzionare material calcificat, ulceraţiile de la nivelul suprafeţelor de acoperire ale articulaţiilor metacarpofalangiene sau a coatelor.*

***Evaluarea calităţii vieţii***

*HAQ\_DI (health assesment questionnaire disability index)*

***Vă rugăm să bifaţi răspunsul care descrie cel mai bine capacităţile dumneavoastră obişnuite din ultima săptămână***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| | Fără nici o| Cu | Cu mare | NU |*

*| | dificultate| dificultate| dificultate| pot |*

*| | (0) | (1) | (2) | (3) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|*

*|* ***ÎMBRĂCARE ŞI ÎNGRIJIRE*** *| | | | |*

*| Aţi putut să: | | | | |*

*| - Vă îmbrăcaţi singură, inclusiv| | | | |*

*| să vă încheiaţi la şireturi? | | | | |*

*| - Vă spălaţi pe cap? | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|*

*|* ***RIDICARE*** *| | | | |*

*| Aţi putut să: | | | | |*

*| - Vă ridicaţi de pe un scaun | | | | |*

*| obişnuit? | | | | |*

*| - Vă aşezaţi sau să vă ridicaţi | | | | |*

*| din pat? | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|*

*|* ***MÂNCAT*** *| | | | |*

*| Aţi putut să: | | | | |*

*| - tăiaţi carne? | | | | |*

*| - Ridicaţi ceaşca sau paharul | | | | |*

*| plin la gură? | | | | |*

*| - Deschideţi o cutie nouă de | | | | |*

*| lapte? | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|*

*|* ***MERS*** *| | | | |*

*| Aţi putut să: | | | | |*

*| - Vă plimbaţi în aer liber pe | | | | |*

*| teren plat? | | | | |*

*| - Urcaţi cinci trepte? | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|*

***Vă rugăm să bifaţi ce mijloace ajutătoare sau dispozitive folosiţi de obicei pentru oricare dintre activităţile de mai sus:***

*Baston Dispozitive folosite pentru îmbrăcat*

*(cîrlig de nasturi, Cursor pentru fermoar,*

*încălţător cu mâner lung)*

*Cadru ajutător pentru mers Ustensile special adaptate*

*Cârje Scaun special adaptat*

*Scaun cu rotile Altul (specificaţi)*

***Vă rugăm să bifaţi fiecare dintre categoriile de activităţi pentru care aveţi nevoie de obicei de ajutor din partea altei persoane:***

*Îmbrăcare Mâncat*

*Ridicare Mers*

***Vă rugăm să bifaţi răspunsul care descrie cel mai bine capacităţile dumneavoastră din ultima săptămână***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| | Fără nici o| Cu | Cu mare | NU |*

*| | dificultate| dificultate| dificultate| pot |*

*| | (0) | (1) | (2) | (3) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|*

*|* ***IGIENA PERSONALĂ*** *| | | | |*

*|* ***Aţi putut să:*** *| | | | |*

*| - vă spălaţi şi să vă ştergeţi | | | | |*

*| pe corp? | | | | |*

*| - faceţi o baie în cadă? | | | | |*

*| - vă aşezaţi şi să ridicaţi | | | | |*

*| capacul de pe WC? | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|*

*|* ***ÎNTINDERE*** *| | | | |*

*|* ***Aţi putut să:*** *| | | | |*

*| - vă întindeţi şi să coborâţi un| | | | |*

*| obiect de 2,5 kg (cum ar fi un | | | | |*

*| pachet de zahăr) aflat deasupra | | | | |*

*| capului? | | | | |*

*| - vă aplecaţi să adunaţi haine | | | | |*

*| de pe jos? | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|*

*|* ***APUCAREA UNOR OBIECTE*** *| | | | |*

*|* ***Aţi putut să:*** *| | | | |*

*| - deschideţi portierele maşinii?| | | | |*

*| - deschideţi borcane deja | | | | |*

*| desfăcute? | | | | |*

*| - deschideţi şi să închideţi | | | | |*

*| robinetul? | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|*

*|* ***ACTIVITĂŢI*** *| | | | |*

*|* ***Aţi putut să:*** *| | | | |*

*| - Faceţi drumuri scurte, ca de | | | | |*

*| exemplu să mergeţi la | | | | |*

*| cumpărături, la poştă sau să | | | | |*

*| cumpăraţi ziarul? | | | | |*

*| - Vă urcaţi şi să coborâţi din | | | | |*

*| maşină? | | | | |*

*| - Faceţi diverse treburi în | | | | |*

*| gospodărie cum ar fi folosirea | | | | |*

*| aspiratorului sau grădinăritul? | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|*

***Vă rugăm să bifaţi ce mijloace ajutătoare sau dispozitive folosiţi de obicei pentru oricare dintre activităţile de mai sus:***

*Colac de WC încălţat Cadă de baie cu bară de sprijin*

*Dispozitiv/scaun special Dispozitive cu mâner lung pentru apucat*

*montat în cadă*

*Desfăcător de borcane Dispozitive cu mâner lung pentru a vă*

*(pentru borcane deja desfăcute) spăla pe corp*

*Altul*

***Vă rugăm să bifaţi fiecare dintre categoriile de activităţi pentru care aveţi nevoie de obicei de ajutor din partea altei persoane:***

*Igiena personală Apucarea şi desfacerea unor obiecte*

*Întindere Cumpărături şi treburi gospodăreşti*

*Scale analog vizuale*

*1. În ultima săptămână cât de mult interferă sindromul Raynaud cu activităţile dumneavoastră?*

*Nu interferă ............................................. limitare severă*

*2. În ultima săptămână cât de mult interferă ulceraţiile cu activităţile dumneavoastră?*

*Nu interferă ............................................. limitare severă*

*Data .................... Semnătură*

*pacient .................*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Evaluare | Valoarea iniţială| Data evaluării iniţiale| Valoarea actuală|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| HAQ-DI | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| VAS Raynaud | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| VAS ulceraţii | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Prescriptori***

***Medici din specialitatea reumatologie***

**#M7**

***DCI: TAFAMIDIS***

***Indicaţii:***

*tratamentul amiloidozei cu transtiretină la pacienţi adulţi cu polineuropatie simptomatică stadiul 1 pentru a întârzia progresia afectării neurologice periferice.*

***Posologie şi monitorizare:***

*Tratamentul trebuie iniţiat şi supravegheat de către un medic cu experienţă în managementul pacienţilor cu polineuropatie determinată de amiloidoza cu transtiretină.*

*Doze: 20 mg o dată pe zi, administrată oral.*

*Tafamidis trebuie asociat terapiei standard utilizate pentru tratamentul pacienţilor cu polineuropatie familială amiloidotică cu transtiretină (TTR-FAP). În cadrul acestei terapii standard, medicii trebuie să monitorizeze pacienţii şi să continue să evalueze necesitatea instituirii altor tratamente, inclusiv necesitatea unui transplant hepatic. Deoarece nu există date disponibile cu privire la utilizarea acestui medicament post-transplant hepatic, tratamentul cu tafamidis trebuie întrerupt la pacienţii supuşi unui transplant hepatic.*

*Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienţii cu insuficienţă renală sau insuficienţă hepatică uşoară şi moderată. Administrarea tafamidis la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă nu a fost studiată, ca urmare, se recomandă prudenţă.*

***Grupe speciale de pacienţi:***

***1. Copii şi adolescenţi:*** *nu există utilizare relevantă a tafamidis la copii şi adolescenţi.*

***2. Vârstnici:*** *datele la pacienţi vârstnici sunt foarte limitate; nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienţii vârstnici (>/= 65 ani).*

***3. Femeile aflate la vârsta fertilă*** *trebuie să utilizeze măsuri contraceptive corespunzătoare atunci când utilizează tafamidis.*

***PRESCRIERE:***

*Iniţierea tratamentului cu tafamidis se va face numai după stabilirea cu certitudine a diagnosticului de* ***polineuropatie simptomatică determinată de amiloidoza cu transtiretină la pacienţi adulţi****, într-o clinică universitară de Neurologie sau/şi de Hematologie, de către un medic primar/specialist neurolog sau hematolog, prin examen clinic şi de laborator (examenul neuroelectrofiziologic efectuat de către un medic neurolog care are competenţă oficială în acest domeniu de explorări, este obligatoriu).*

*Tratamentul se poate acorda doar prin farmaciile cu circuit închis ale unităţilor sanitare care derulează acest program.*

*Continuarea prescrierii se va face pe bază de scrisoare medicală prin sistemul ambulatoriu, de către un medic primar/specialist neurolog sau hematolog din zona teritorială în care locuieşte bolnavul. Cel puţin la 6 luni, medicul din teritoriu va trimite pacientul la control periodic pentru monitorizare clinică (şi, după caz şi de laborator), în clinica universitară în care s-a iniţiat acest tip de tratament.*

**#M14**

***DCI: ROMIPLOSTINUM***

***I. CRITERII DE INCLUDERE***

*- Romiplostim este considerat* ***tratament de linia a doua*** *la pacienţii* ***adulţi*** *cu* ***purpură trombocitopenică imună (idiopatică) cronică*** *(PTI), care sunt* ***refractari la alte tratamente*** *(de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline)*

***II. CRITERII DE EXCLUDERE***

*-* ***Insuficienţa hepatică***

*-* ***Hipersensibilitate*** *la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

***III. TRATAMENT***

*-* ***Doze:***

*• Romiplostim poate fi administrat o dată pe săptămână ca injecţie subcutanată.*

*•* ***Doza iniţială*** *de romiplostim este de* ***1 µg/kg****, în funcţie de greutatea corporală actuală a pacientului.*

*•* ***Calcularea dozei***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Doza iniţială | Greutatea\* în kg x Doza exprimată în µg/kg = Doza individuală|*

*| sau dozele | a pacientului exprimată în µg |*

*| ulterioare: | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Volumul care | Doza în µg x 1 ml/500 µg = Cantitatea în ml ce trebuie |*

*| trebuie | injectată |*

*| administrat: | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Exemplu: | Pacient de 75 kg căruia i se iniţiază tratamentul cu 1 µg/kg |*

*| | de romiplostim. |*

*| | Doza individuală a pacientului = 75 kg x 1 µg/kg = 75 µg |*

*| | Cantitatea corespunzătoare de Nplate care trebuie injectată =|*

*| | 75 µg x 1 ml/500 µg = 0,15 ml |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| \* La iniţierea tratamentului când se calculează doza de romiplostim trebuie |*

*| folosită întotdeauna greutatea corporală actuală. Ajustările ulterioare se |*

*| bazează numai pe modificările numărului de trombocite şi se fac cu creşteri |*

*| de câte 1 µg/kg (vezi tabelul de mai jos). |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*-* ***Ajustarea dozelor:***

*- Doza săptămânală de romiplostim trebuie să fie* ***crescută cu câte 1 µg/kg****, până când pacientul* ***atinge un număr de trombocite >/= 50 x 109/l.***

*-* ***Numărul de trombocite*** *trebuie* ***evaluat săptămânal****, până la atingerea unui număr stabil de trombocite (>/= 50 x 109/l timp de cel puţin 4 săptămâni fără ajustarea dozelor).* ***În continuare****, numărul de trombocite trebuie evaluat* ***în fiecare lună****.*

*-* ***Doza maximă săptămânală*** *de* ***10 µg/kg*** *nu trebuie depăşită.*

*- Ajustaţi doza după cum urmează:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Numărul | Acţiune |*

*| trombocitelor | |*

*| (x 109/l) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| < 50 | Se creşte doza săptămânală cu 1 µg/kg |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| > 150 timp de | Se reduce doza săptămânală cu 1 µg/kg |*

*| 2 săptămâni | |*

*| consecutive | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| > 250 | Nu se administrează doza, se continuă măsurarea săptămânală a|*

*| | numărului trombocitelor |*

*| | După ce numărul trombocitelor a scăzut la < 150 x 109/l, |*

*| | tratamentul se reia cu o doză săptămânală redusă cu 1 µg/kg |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*- Ca urmare a* ***variabilităţii interindividuale a răspunsului plachetar****, la unii pacienţi numărul de trombocite poate scădea brusc sub 50 x 109/l după scăderea dozei sau întreruperea tratamentului. În aceste cazuri, dacă este indicat clinic, pot fi luate în considerare valori limită mai mari ale numărului de trombocite pentru scăderea dozei (200 x 109/l) şi întreruperea tratamentului (400 x 109/l), conform raţionamentului clinic.*

***CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI:***

*-* ***pierderea răspunsului după tratament*** *administrat în intervalul de doze recomandate (după patru săptămâni de tratament cu doza maximă săptămânală de 10 µg/kg romiplostim, dacă numărul trombocitelor nu creşte la o valoare suficientă pentru a evita hemoragiile semnificative din punct de vedere clinic).*

*-* ***eşecul menţinerii răspunsului plachetar*** *cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate.*

*- semne clinice şi biologice de* ***insuficienţă hepatică****.*

*-* ***Hipersensibilitate*** *la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

*-* ***necomplianţa*** *pacientului.*

***V. PRESCRIPTORI:***

*- medicii din specialitatea hematologie (din unităţile sanitare nominalizate pentru derularea subprogramului)*

**#M7**

***DCI: SAPROPTERINUM***

***Criterii de includere:***

*- Pacienţi adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 4 ani sau peste, cu diagnostic de hiperfenilalaninemiei (HFA) cu fenilcetonurie (FCU), care au fost identificaţi că răspund la un astfel de tratament.*

*- Pacienţi adulţi, adolescent şi copii de toate vârstele cu diagnostic de hiperfenilalaninemiei (HFA) cu deficit de tetrahidrobiopterină (BH4) care au fost identificaţi că răspund la un astfel de tratament.*

***TRATAMENT (doze, mod de administrare, ajustarea dozelor, perioada de tratament)***

*În timpul administrării sapropterinei, este necesară monitorizarea activă a ingestiei de fenilalanină din dietă, precum şi a ingestiei totale de proteine, pentru a asigura un control adecvat al concentraţiei plasmatice de fenilalanină şi echilibrul nutriţional.*

*Deoarece HFA determinată fie de FCU, fie de deficitul de BH4, este o afecţiune cronică, odată ce se demonstrează răspunsul la tratament, se recomandă administrarea ca tratament de lungă durată.*

*FCU*

*Doza de iniţiere a tratamentului cu sapropterina la pacienţii adulţi, adolescenţi şi copii cu FCU este de 10 mg/kg, o dată pe zi. Doza se poate ajusta, de obicei între 5 şi 20 mg/kg/zi, pentru a obţine şi menţine concentraţiile plasmatice adecvate de fenilalanină, recomandate de medic.*

*Deficitul de BH4*

*Doza de iniţiere a tratamentului la pacienţii adulţi, adolescenţi şi copii cu deficit de BH4 este de 2 până la 5 mg/kg greutate corporală, o dată pe zi. Doza poate fi ajustată până la 20 mg/kg şi zi.*

*Ajustarea dozei*

*Doza zilnică calculată pe baza greutăţii corporale trebuie rotunjită până la cel mai apropiat multiplu de 100. De exemplu, o doză zilnică calculată de 401 mg până la 450 mg trebuie rotunjită descrescător la 400 mg. O doză calculată de 451 mg până la 499 mg trebuie rotunjită crescător până la 500 mg.*

*Este posibil să fie necesar să se împartă doza zilnică totală în 2 sau 3 prize, repartizate de-a lungul zilei, pentru a optimiza efectul terapeutic.*

***MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ŞI PERIODICITATE)***

*Concentraţiile plasmatice ale fenilalaninei trebuie determinate înainte de iniţierea tratamentului, la o săptămână după începerea tratamentului cu doza de iniţiere recomandată şi săptămânal timp de peste o lună la fiecare ajustare a dozei.*

*Un răspuns satisfăcător este definit ca o reducere >/= 30% a concentraţiilor plasmatice de fenilalanină sau atingerea obiectivelor terapeutice cu privire la concentraţiile plasmatice de fenilalanină definite pentru fiecare pacient în parte de către medicul curant. Pacienţii care nu vor atinge acest nivel de răspuns în timpul perioadei test de o lună, trebuie consideraţi ca non-responsivi.*

*Evaluări clinice regulate (monitorizarea concentraţiilor plasmatice de fenilalanină şi tirozină, a aportului nutriţional şi a dezvoltării psihomotorii).*

***Criterii de excludere***

*non-responsivi*

*Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

**#M14**

***Prescriptori:*** *medicii din specialitatea hematologie din unităţile sanitare nominalizate pentru derularea subprogramului.*

**#M7**

***DCI: PLERIXAFOR***

***Indicaţie***

*În asociere cu G-CSF (factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite) pentru creşterea mobilizării de celule stem hematopoietice în sângele periferic pentru recoltarea în vederea transplantului autolog ulterior la pacienţii cu limfom şi mielom multiplu ai căror celule se mobilizează greu.*

***Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)***

*Doza recomandată de plerixafor este de 0,24 mg/kg şi zi. Trebuie administrată prin injecţie subcutanată cu 6 - 11 ore înainte de iniţierea fiecărei afereze, după administrarea în prealabil, timp de 4 zile, a factorului de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF). Având în vedere creşterea expunerii odată cu creşterea greutăţii corporale, doza de plerixafor nu trebuie să depăşească 40 mg pe zi.*

*Se administrează timp de 2 - 4 (şi până la 7) zile consecutive.*

***Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)***

*• Efecte hematologice*

*- Hiperleucocitoză*

*Administrarea de plerixafor în asociere cu G-CSF creşte numărul de leucocite circulante, precum şi populaţiile de celule stem hematopoietice. În timpul tratamentului trebuie monitorizat numărul leucocitelor din sânge. Administrarea la pacienţii cu numărul de neutrofile din sângele periferic peste 50 x 109/l trebuie efectuată pe baza evaluării clinice.*

*- Trombocitopenie*

*Trombocitopenia este o complicaţie cunoscută a aferezei şi a fost observată la pacienţii trataţi cu plerixafor. Numărul de plachete trebuie monitorizat la toţi pacienţii trataţi şi supuşi aferezei.*

*• Reacţii alergice*

*Plerixafor a fost mai puţin frecvent asociat cu potenţiale reacţii sistemice legate de injectarea subcutanată, cum sunt urticarie, tumefacţie periorbitară, dispnee sau hipoxie. Simptomele au răspuns la tratament (de exemplu cu antihistaminice, corticosteroizi, hidratare sau oxigen suplimentar) sau s-au remis spontan. Trebuie luate măsuri de precauţie adecvate din cauza riscului de apariţie a acestor reacţii.*

*• Reacţii vasovagale*

*După injectarea subcutanată, pot apărea reacţii vasovagale, hipotensiune arterială ortostatică şi/sau sincopă. Trebuie luate măsuri de precauţie adecvate din cauza riscului de apariţie a acestor reacţii.*

*• Splenomegalie*

*Posibilitatea ca plerixaforul în asociere cu G-CSF să provoace mărirea splinei nu poate fi exclusă. Din cauza apariţiei foarte rare a rupturilor de splină după administrarea de G-CSF, persoanele tratate cu plerixafor în asociere cu G-CSF, care raportează dureri abdominale superioare stângi şi/sau dureri scapulare sau în umăr trebuie evaluate din punct de vedere al integrităţii splinei.*

*• Sodiu*

*Mozobil conţine mai puţin de 1 mmol de sodiu (23 mg) pe doză, adică practic "nu conţine sodiu".*

***Criterii de excludere din tratament***

*Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

***Prescriptori:*** *medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz.*

**#M13**

***DCI: SAXAGLIPTINUM***

*I. Criterii de includere în tratamentul specific:*

*Saxagliptina este indicată la pacienţii adulţi cu vârsta de 18 ani şi peste, diagnosticaţi cu diabet zaharat tip 2 în vederea ameliorării controlului glicemic.*

*1. în terapia orală dublă în asociere cu:*

*• metformin, atunci când monoterapia cu metformin, împreună cu dieta 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 Saxagliptina este de 5 mg administrată o dată pe zi. Comprimatele de Saxagliptina nu trebuie divizate. În cazul administrării Saxagliptina în asociere cu o sulfoniluree, poate fi necesară reducerea dozelor de sulfonilureice, în scopul reducerii riscului de hipoglicemie.*

*III. Monitorizarea tratamentului*

*- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza unor parametrii 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 DDP-4.*

*V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare*

*Generale:*

*Saxagliptina nu trebuie utilizată la pacienţi cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.*

*Pancreatită.*

*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. Întreruperea tratamentului: 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.*

**#M14**

*VII. Prescriptori: Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

**#M13**

***DCI: DAPAGLIFLOZINUM***

*I. Criterii de includere în tratamentul specific*

*Dapagliflozin este indicat la pacienţii adulţi cu vârsta de 18 ani şi peste, cu diabet zaharat tip 2 pentru ameliorarea controlului glicemic, tratament adjuvant asociat (dublă terapie).*

*• în asociere cu metformin, sulfoniluree, insulină, atunci când acestea, împreună cu măsurile ce vizează optimizarea stilului de 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*

*Dapagliflozin este contraindicată la pacienţii cu hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi.*

*V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare*

*Generale. Dapagliflozin nu trebuie utilizat la pacienţi cu diabet zaharat de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.*

*Insuficienţă renală: Utilizarea Dapagliflozin nu este recomandată la pacienţii 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 Clereance la Ceatinina < 60 ml/min sau RFG < 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. Întreruperea tratamentului: 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.*

**#M14**

*VII. Prescriptori: Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

**#M13**

***DCI: COMBINAŢII (SITAGLIPTINUM + METFORMINUM)***

*I. Criterii de includere în tratamentul specific:*

*Combinaţia (sitagliptina + metformin) este indicată la pacienţii adulţi, diagnosticaţi cu diabet zaharat tip 2 ca adjuvant la dietă şi exerciţiul 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 - 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 (sitagliptina + metformin) este contraindicat la pacienţi cu hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi, cetoacidoză diabetică, precomă diabetică, insuficienţă renală moderată şi severă, condiţii acute cu potenţial de alterare a funcţiei renale, boală acută sau cronică, care ar putea determina hipoxie tisulară, insuficienţă hepatică, intoxicaţie alcoolică acută, alcoolism, alăptare.*

*V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare*

*Generale. 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. Întreruperea tratamentului: 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.*

**#M14**

*VII. Prescriptori: Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

**#M13**

***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 diabet zaharat tip 2 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 DDP-4, cetoacidoză diabetică, pre-comă diabetică, insuficienţă renală moderată şi severă (clearance la creatinină < 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 utilizat la pacienţii 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 ce au 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. Întreruperea tratamentului: 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.*

**#M14**

*VII. Prescriptori: Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

**#M8**

***DCI: INDACATEROLUM***

***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.*

**#CIN**

***\*)*** *În Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 172 bis din 12 martie 2015, acest cuvânt era indicat, în mod eronat, ca fiind "efector".*

**#M8**

***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*

**#M8**

***DCI: GLICOPIRONIUM***

***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*

**#M13**

***DCI: METOXI-POLIETILENGLICOL EPOETIN BETA***

**#M8**

***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.*

**#M8**

***DCI: EPOETINUM ZETA***

***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*

**#M10**

***DCI: DOLUTEGRAVIRUM***

***I. Definiţia afecţiunii***

*Infecţia HIV/SIDA este o infecţie cu virusul imunodeficienţei umane, cronică, progresivă, care afectează şi elimină celulele sistemului imun responsabil de apărarea nespecifică, dar mai ales specifică. În lipsa unui tratament antiviral, evoluţia este spre deces prin boli infecţioase cu germeni oportunişti. Evoluţia bolii grefată de infecţiile secundare reprezintă o presiune permanentă asupra sistemului de sănătate.*

***II. Stadializarea afecţiunii***

*Conform definiţiei CDC revizuite în 2003, infecţia HIV/SIDA recunoaşte:*

*• stadiul I, când limfocitele CD4 sunt > 500/ml sau procentual >/= 29% şi nu sunt manifestări clinice;*

*• stadiul II, când limfocitele CD4 sunt între 200 şi 499/ml sau procentual între 14 şi 28%;*

*• stadiul III, când limfocitele CD4 < 200/ml sau < 14% din nr. total.*

*Manifestările clinice pot sugera stadiul imunologic, dar nu sunt obligatorii pentru încadrarea într-unul din stadii.*

*Terapia antivirală produce o supresie a replicării virusului, transformând infecţia cronică progresivă într-o infecţie cronică inactivă, eliminând numeroasele morbidităţi.*

*În acest sens, în prezent se foloseşte o asociere de medicamente antivirale din mai multe clase, care să asigure efectul antiviral şi să prevină apariţia rezistenţei - asociere şi secvenţiere conform ghidurilor naţionale şi internaţionale.*

*Dolutegravir aparţine unei clase noi de medicamente ARV (inhibitori de integrază), fiind, cronologic, al doilea produs recomandat la noi în ţară.*

***III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):***

*• pacienţi adulţi şi adolescenţi cu vârsta de 12 ani şi peste, infectaţi cu HIV-1, fără rezistenţă documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază;*

*• naivi la terapia ARV - fără scheme anterioare de tratament;*

*• experimentaţi la terapia ARV - dar nu la clasa inhibitorilor de integrază şi fără rezistenţă documentată la această clasă.*

***Grupe speciale de pacienţi***

*Copii şi adolescenţi 12 - 18 ani*

*Farmacocinetica dolutegravirum la această categorie de pacienţi infectaţi cu HIV-1 şi expuşi tratamentului cu antiretrovirale a indicat că o doza orală de 50 mg dolutegravirum o dată pe zi a condus la o expunere la dolutegravirum comparabilă cu cea observată la adulţii trataţi cu dolutegravirum 50 mg pe cale orală, o dată pe zi.*

*Vârstnici*

*Analiza farmacocinetică populaţională a dolutegravirum în care s-au folosit date obţinute de la adulţi infectaţi cu HIV-1 a demonstrat că nu a existat niciun efect clinic relevant din punct de vedere al vârstei asupra expunerii la dolutegravirum.*

*Insuficienţă renală*

*Clearance-ul renal al substanţei active nemodificate este o cale minoră de eliminare pentru dolutegravirum. Nu este considerată necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală.*

*Dializa: dolutegravirum nu a fost studiat la pacienţii care fac dializă.*

*Insuficienţă hepatică*

*Dolutegravirum este metabolizat şi eliminat în principal de ficat. Nu este considerată necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată.*

*Sarcina*

*Nu sunt date despre riscul fetal la femeia HIV+ sub terapie cu dolutegravirum. Testele de laborator nu au arătat scăderea fertilităţii sau risc mutagen.*

*Sex*

*Analizele de farmacocinetică populaţională care au folosit datele farmacocinetice cumulate din studiile de fază IIb şi de fază III pentru adulţi nu au evidenţiat efecte clinic relevante din punct de vedere al sexului asupra expunerii dolutegravirum.*

*Rasă*

*Analizele de farmacocinetică populaţională nu au evidenţiat efecte clinic relevante din punct de vedere al rasei asupra expunerii dolutegravirum.*

***IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)***

*Doza recomandată de dolutegravirum este de 50 mg (un comprimat) oral o dată pe zi, pentru pacienţii infectaţi cu HIV-1.*

*Modificarea dozelor:*

*Administrarea concomitentă cu etravirină plus inhibitorii de protează bustaţi (Darunavir/r; Atazanavir/r; Lopinavir/r;) nu necesită ajustarea dozei de dolutegravirum.*

*Administrarea concomitentă cu etravirină fără inhibitori de protează bustaţi nu se face în doza de 50 mg/zi.*

*Administrarea concomitentă cu Tipranavir/r; Fosamprenavir/r şi Nevirapine nu se poate face în doza de 50 mg/zi.*

*Asocierea cu alte clase de medicamente impune verificarea interacţiunilor conform datelor cunoscute. Acest lucru este de altfel valabil pentru toate medicamentele antiretrovirale şi nu numai.*

*Durata tratamentului ARV este pe toată durata vieţii, în condiţiile în care se menţine supresia virală ca urmare a eficienţei schemei şi a complianţei pacientului.*

*În condiţiile apariţiei eşecului virusologic, conduita va fi dată de rezultatele testelor de rezistenţă şi conform ghidurilor în vigoare.*

***V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)***

*Clinic: se impune în primele 2 săptămâni posibilitatea apariţiei sindromului de reconstrucţie imună sau a reacţiilor de hipersensibilizare necunoscute.*

*Parametrii biochimici:*

*• creatinina serică şi enzimele hepatice: ALT, AST, GGTP*

*• de verificat după 2 săptămâni de la iniţierea dolutegravirum, apoi la 6 luni conform ghidurilor în vigoare.*

*Ambele situaţii nu necesită neapărat oprirea schemei în întregime a dolutegravirumului, medicul specialist fiind cel care va acţiona conform practicii locale şi RCP-ului produselor.*

*Parametrii imunologici şi virusologici:*

*• HIV-RNA, CD4;*

*• la 6 luni de la iniţierea schemei de tratament care conţine şi dolutegravirum.*

*Obţinerea supresiei virale permite continuarea schemei respective. Lipsa unui răspuns virusologic după 9 - 12 luni de la iniţierea terapiei impune reevaluarea schemei, conform ghidului naţional.*

***VI. Criterii de excludere din tratament***

*• pacienţii cu hipersensibilizare cunoscută la substanţa de bază sau la excipienţi;*

*• concomitenţa unei suferinţe hepatice cu valori TGP, TGO de 5 ori mai mari decât valorile normale;*

*• pacienţii cu dializă, la care nu sunt date asupra nivelurilor serice de dolutegravirum.*

***VII. Reluare tratament (condiţii)***

*Dolutegravirum se poate relua în schema terapeutică, dacă:*

*• nu a fost anterior oprit pentru alergie şi/sau hipersensibilizare;*

*• testele de rezistenţă nu documentează mutaţii specifice care să crească FC (fold change).*

***VIII. Prescriptori***

*Medicii specialişti în boli infecţioase din centrele regionale HIV şi din spitalele de boli infecţioase din ţară care au dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările şi completările ulterioare.*

**#M13**

***DCI: OMBITASVIRUM + PARITAPREVIRUM + RITONAVIRUM + DASABUVIRUM***

*I. Pacienţii cu fibroză hepatică severă: F4 - Cirozele hepatice HCV compensate (Child A)*

*1. Genotipul 1b*

*a) Pacienţi fără tratament antiviral anterior (pacienţi "naivi")*

*A. Criterii de includere:*

*- Fibroza F4 (Metavir) determinată prin:*

*Puncţie biopsie hepatică (PBH) sau*

*Fibromax*

*- ARN-VHC cantitativ - indiferent de valoare (determinarea ARN-VHC cantitativ se va realiza prin metode a căror sensibilitate este de minimum 15 UI/ml.);*

*- transaminazele serice (ALT, AST), indiferent de valoare;*

*- creatinina serică: insuficienţa renală nu contraindică tratamentul, ci impune o urmărire atentă;*

*- albumina serică;*

*- bilirubina;*

*- INR;*

*- alfa-fetoproteina. Pentru valori în afara limitelor normale, de infirmat imagistic diagnosticul de hepatocarcinom;*

*- ecografia abdominală (diagnosticul diferenţial al nodulilor hepatici va impune şi ecografia cu contrast, CT şi/sau IRM);*

*- test de sarcină negativ pentru femeile la vârsta fertilă;*

*- Documente medicale care să ateste ciroza compensată (Child-Pugh A - scor 5 - 6 puncte) (lipsa ascitei, encefalopatiei hepatice, icterului, HDS)*

*B. Tratament*

*Posologie: Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum 2 comprimate dimineaţa cu alimente, Dasabuvirum 1 comprimat dimineaţa şi 1 comprimat seara cu alimente.*

*Durata tratamentului: 12 săptămâni*

*C. Monitorizarea tratamentului:*

*- În săptămâna a 12-a se determină ALT, AST, ARN-VHC - cantitativ.*

*- După 12 săptămâni de la încheierea tratamentului se determină din nou ARN-VHC cantitativ.*

*- Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare ciroza decompensată (de exemplu ascita, encefalopatia portală etc.) cu sau fără creşterea nivelurilor bilirubinei şi/sau transaminazelor.*

*D. Criterii de evaluare a rezultatului medical:*

*- răspuns viral la tratament: ARN VHC - nedetectabil la sfârşitul tratamentului;*

*- răspuns viral susţinut: ARN-VHC nedetectabil la sfârşitul tratamentului şi la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului*

*Tratament fără obţinerea rezultatului medical:*

*- eşec terapeutic: ARN-VHC detectabil la sfârşitul tratamentului;*

*- recădere ARN-VHC nedetectabil la sfârşitul tratamentului, dar detectabil la 12 săptămâni după terminarea tratamentului*

*E. Contraindicaţii:*

*- cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă: Child-Pugh B şi C > 6 puncte);*

*- cirozele hepatice cu noduli displazici;*

*- cirozele hepatice cu componentă etanolică dacă pacientul nu este în abstinenţă de cel puţin 3 luni;*

*- la pacienţii care fac tratament cu următoarele medicamente, iar acestea nu pot fi întrerupte pe durata tratamentului antiviral:*

*substraturi CYP3A4: clorhidrat de alfuzosin, amiodaronă, astemizol, terfenadină, colchicină (la pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică), ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergometrină, acid fusidic, lovastatină, simvastatină, atorvastatină, midazolam administrat pe cale orală, triazolam, pimozidă, quetiapină, chinidină, salmeterol, sildenafil (atunci când se utilizează în tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare), ticagrelor;*

*inductori enzimatici: carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, efavirenz, nevirapină, etravirină, enzalutamidă, mitotan, rifampicină, sunătoare (Hipericum perforatum);*

*inhibitori CYP3A4: cobicistat, indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, conivaptan;*

*inhibitor CYP2C8: gemfibrozil*

*- Medicamentele care, în conformitate cu rezumatul caracteristicilor produsului, diminuează sau împiedică obţinerea rezultatului medical.*

*F. Prescriptori*

*Medici din specialitatea gastroenterologie din centrele: Bucureşti, Braşov, Cluj, Constanţa, Craiova, Galaţi, Iaşi, Sibiu, Oradea, Târgu Mureş, Timişoara şi medicii din specialitatea boli infecţioase din centrele: Bucureşti, Braşov, Cluj, Iaşi, Timişoara, Constanţa*

*b) Pacienţii cu tratament antiviral anterior standard (Interferon Pegilat alfa 2a sau alfa 2b plus Ribavirină) - Pacienţi "experimentaţi" cu fibroză severă - F4 - Ciroze hepatice compensate (Child A)*

*A. Criterii de includere:*

*- Pacienţii care au făcut tratament anterior cu Interferon pegilat + Ribavirină şi care au avut:*

*lipsa de răspuns primar (tratament întrerupt la 3 luni datorită scăderii cu mai puţin de 2 log10 a ARN VHC);*

*răspuns parţial ARN VHC detectabil la 6 luni de la începerea tratamentului);*

*pierderea răspunsului viral (pozitivarea ARN VHC în cursul tratamentului "breakthrough") şi*

*recăderea (pozitivarea ARN VHC după ce s-a obţinut răspunsul viral sau viral susţinut.*

*- Fibroza F4 (Metavir) determinată prin:*

*Puncţie biopsie hepatică (PBH) sau*

*Fibromax;*

*- ARN-VHC cantitativ - indiferent de valoare;*

*- transaminazele serice (ALT, AST) indiferent de valoare;*

*- hemograma;*

*- creatinina serică: insuficienţa renală nu contraindică tratamentul, ci impune o urmărire atentă.*

*- albumina serică;*

*- bilirubina;*

*- INR;*

*- alfa-fetoproteina. Pentru valori în afara limitelor normale, de infirmat imagistic diagnosticul de hepatocarcinom;*

*- ecografia abdominală (diagnosticul diferenţial al nodulilor hepatici va impune şi ecografia cu contrast, CT şi/sau IRM);*

*- test de sarcină negativ pentru femeile la vârsta fertilă;*

*- documente medicale care să ateste ciroza compensată (Child-Pugh A - scor 5 - 6 puncte) (lipsa ascitei, encefalopatiei hepatice, icterului, HDS).*

*B. Tratament*

*Posologie: Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum 2 comprimate dimineaţa cu alimente, Dasabuvirum 1 comprimat dimineaţa şi 1 comprimat seara cu alimente.*

*Durata tratamentului: 12 săptămâni*

*C. Monitorizarea tratamentului:*

*- În săptămâna a 12-a se determină ALT, AST, ARN-VHC - cantitativ.*

*- După 12 săptămâni de la încheierea tratamentului se determină din nou ARN-VHC cantitativ.*

*- Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare ciroza decompensată (de exemplu, ascita, encefalopatia portală etc.) cu sau fără creşterea nivelurilor bilirubinei şi/sau transaminazelor.*

*D. Criterii de evaluare a rezultatului medical:*

*- răspuns viral la tratament: ARN-VHC - nedetectabil la sfârşitul tratamentului;*

*- răspuns viral susţinut: ARN-VHC nedetectabil la sfârşitul tratamentului şi la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.*

*Tratament fără obţinerea rezultatului medical:*

*- eşec terapeutic: ARN-VHC detectabil la sfârşitul tratamentului;*

*- recădere ARN-VHC nedetectabil la sfârşitul tratamentului, dar detectabil la 12 săptămâni după terminarea tratamentului.*

*E. Contraindicaţii:*

*- cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă: Child-Pugh B şi C, scor > 6 puncte);*

*- cirozele hepatice cu noduli displazici;*

*- cirozele hepatice cu componentă etanolică dacă pacientul nu este în abstinenţă de cel puţin 3 luni;*

*- la pacienţii care fac tratament cu următoarele medicamente, iar acestea nu pot fi întrerupte pe durata tratamentului antiviral:*

*substraturi CYP3A4: clorhidrat de alfuzosin, amiodaronă, astemizol, terfenadină, colchicină (la pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică), ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergometrină, acid fusidic, lovastatină, simvastatină, atorvastatină, midazolam administrat pe cale orală, triazolam, pimozidă, quetiapină, chinidină, salmeterol, sildenafil (atunci când se utilizează în tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare), ticagrelor;*

*inductori enzimatici: carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, efavirenz, nevirapină, etravirină, enzalutamidă, mitotan, rifampicină, sunătoare (Hipericum perforatum);*

*inhibitori CYP3A4: cobicistat, indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, conivaptan;*

*inhibitor CYP2C8: gemfibrozil;*

*- medicamentele care, în conformitate cu rezumatul caracteristicilor produsului, diminuează sau împiedică obţinerea rezultatului medical.*

*F. Prescriptori*

*Medici din specialitatea gastroenterologie din centrele: Bucureşti, Braşov, Cluj, Constanţa, Craiova, Galaţi, Iaşi, Sibiu, Oradea, Târgu Mureş, Timişoara şi medicii din specialitatea boli infecţioase din centrele: Bucureşti, Braşov, Cluj, Iaşi, Timişoara, Constanţa.*

*c) Coinfecţia VHC + VHB (virusul hepatitei B)*

*A. Criterii de includere:*

*- pacienţii cu fibroză severă F4 (ciroza hepatică) care au dublă infecţie virală şi VHC este virusul replicativ;*

*- infecţia cu VHB să fie controlată de tratament sau să nu necesite tratament HBV (DNA < 2.000 U/ml);*

*- fibroză F4 (Metavir) determinată prin:*

*puncţie biopsie hepatică (PBH) sau*

*Fibromax;*

*- ARN-VHC cantitativ-indiferent de valoare;*

*- transaminazele serice (ALT, AST) indiferent de valoare;*

*- hemograma;*

*- creatinina serică: insuficienţa renală nu contraindică tratamentul, ci impune o urmărire atentă;*

*- albumina serică;*

*- bilirubina;*

*- INR;*

*- alfa-fetoproteina. Pentru valori în afara limitelor normale, de infirmat imagistic diagnosticul de hepatocarcinom;*

*- ecografia abdominală (diagnosticul diferenţial al nodulilor hepatici va impune şi ecografia cu contrast, CT şi sau IRM);*

*- test de sarcină negativ pentru femeile la vârsta fertilă;*

*- documente medicale care să ateste ciroza compensată (Child-Pugh A - scor 5 - 6 puncte): lipsa ascitei, encefalopatiei hepatice, icterului, HDS.*

*B. Tratament*

*Posologie: Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum 2 comprimate dimineaţa cu alimente, Dasabuvirum 1 comprimat dimineaţa şi 1 comprimat seara cu alimente.*

*Durata tratamentului: 12 săptămâni*

*C. Monitorizarea tratamentului:*

*- În săptămâna a 12-a se determină ALT, AST, ARN-VHC - cantitativ.*

*- După 12 săptămâni de la încheierea tratamentului se determină din nou viremia cantitativă.*

*- Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare ciroza decompensată (de exemplu, ascita, encefalopatia portală etc.) cu sau fără creşterea nivelurilor bilirubinei şi/sau transaminazelor.*

*D. Criterii de evaluare a rezultatului medical:*

*- răspuns viral la tratament: ARN-VHC - nedetectabil la sfârşitul tratamentului;*

*- răspuns viral susţinut: ARN-VHC nedetectabil la sfârşitul tratamentului şi la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.*

*Tratament fără obţinerea rezultatului medical:*

*- eşec terapeutic: ARN-VHC detectabil la sfârşitul tratamentului;*

*- recădere ARN-VHC nedetectabil la sfârşitul tratamentului, dar detectabil la 12 săptămâni după terminarea tratamentului.*

*E. Contraindicaţii:*

*- cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă: Child-Pugh B şi C, scor > 6 puncte);*

*- cirozele hepatice cu noduli displazici;*

*- cirozele hepatice cu componenta etanolică, dacă pacientul nu este în abstinenţă de cel puţin 3 luni;*

*- la pacienţii care fac tratament cu următoarele medicamente, iar acestea nu pot fi întrerupte pe durata tratamentului antiviral:*

*a) substraturi CYP3A4: clorhidrat de alfuzosin, amiodaronă, astemizol, terfenadină, colchicină (la pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică), ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergometrină, acid fusidic, lovastatină, simvastatină, atorvastatină, midazolam administrat pe cale orală, triazolam, pimozidă, quetiapină, chinidină, salmeterol, sildenafil (atunci când se utilizează în tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare), ticagrelor;*

*b) inductori enzimatici: carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, efavirenz, nevirapină, etravirină, enzalutamidă, mitotan, rifampicină, sunătoare (Hipericum perforatum);*

*c) inhibitori CYP3A4: cobicistat, indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, conivaptan;*

*d) inhibitor CYP2C8: gemfibrozil;*

*- medicamentele care, în conformitate cu Rezumatul caracteristicilor produsului, diminuează sau împiedică obţinerea rezultatului medical.*

*F. Prescriptori*

*Medici din specialitatea gastroenterologie din centrele: Bucureşti, Braşov, Cluj, Constanţa, Craiova, Galaţi, Iaşi, Sibiu, Oradea, Târgu Mureş, Timişoara şi medicii din specialitatea boli infecţioase din centrele: Bucureşti, Braşov, Cluj, Iaşi, Timişoara, Constanţa.*

*d) Tratamentul coinfecţiei VHC-HIV*

*A. Criterii de includere:*

*- pacienţii cu fibroză severă F4 (ciroză hepatică) care au dublă infecţie virală VHC şi HIV;*

*- fibroză F4 (Metavir) determinată prin:*

*puncţie biopsie hepatică (PBH) sau*

*Fibromax;*

*- ARN-VHC cantitativ - indiferent de valoare;*

*- HIV RNA < 50 copii/ml sub terapie ARV de minimum 3 luni şi compatibilă ca interacţiuni medicamentoase;*

*- transaminazele serice (ALT, AST) indiferent de valoare;*

*- hemograma;*

*- creatinina serică: Insuficienţă renală nu contraindică tratamentul, ci impune o urmărire atentă;*

*- albumina serică;*

*- bilirubina;*

*- INR;*

*- alfa-fetoproteina. Pentru valori în afara limitelor normale, de infirmat imagistic diagnosticul de hepatocarcinom;*

*- ecografia abdominală (diagnosticul diferenţial al nodulilor hepatici va impune şi ecografia cu contrast, CT şi sau IRM);*

*- test de sarcină negativ pentru femeile la vârsta fertilă;*

*- test de droguri negative - urină sau ser;*

*- documente medicale care să ateste ciroza compensată (Child-Pugh A - scor 5 - 6 puncte) (lipsa ascitei, encefalopatiei hepatice, icterului, HDS).*

*B. Tratament*

*Posologie: Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum 2 comprimate dimineaţa cu alimente, Dasabuvirum 1 comprimat dimineaţa şi 1 comprimat seara cu alimente.*

*Durata tratamentului: 12 săptămâni*

*C. Monitorizarea tratamentului:*

*- În săptămâna 12-a se determină ALT, AST, ARN-VHC - cantitativ.*

*- După 12 săptămâni de la încheierea tratamentului se determină din nou ARN-VHC cantitativ.*

*- Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare ciroza decompensată (de exemplu ascita, encefalopatia portală etc.) cu sau fără creşterea nivelurilor bilirubinei şi/sau transaminazelor.*

*D. Criterii de evaluare a rezultatului medical:*

*- răspuns viral la tratament: ARN\_VHC - nedetectabil la sfârşitul tratamentului;*

*- răspuns viral susţinut: ARN-VHC nedetectabil la sfârşitul tratamentului şi la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.*

*Tratament fără obţinerea rezultatului medical:*

*- eşec terapeutic: ARN-VHC detectabil la sfârşitul tratamentului;*

*- recădere ARN-VHC nedetectabil la sfârşitul tratamentului, dar detectabil la 12 săptămâni după terminarea tratamentului.*

*E. Contraindicaţii:*

*- pacienţii infectaţi concomitent cu HIV fără tratament antiretroviral de supresie;*

*- cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă: Child-Pugh B şi C, scor > 6 puncte);*

*- cirozele hepatice cu noduli displazici;*

*- cirozele hepatice cu componenta etanolică dacă pacientul nu este în abstinenţă de cel puţin 3 luni;*

*- la pacienţii care fac tratament cu următoarele medicamente, iar acestea nu pot fi întrerupte pe durata tratamentului antiviral:*

*a) substraturi CYP3A4: clorhidrat de alfuzosin, amiodaronă, astemizol, terfenadină, colchicină (la pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică), ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergometrină, acid fusidic, lovastatină, simvastatină, atorvastatină, midazolam administrat pe cale orală, triazolam, pimozidă, quetiapină, chinidină, salmeterol, sildenafil (atunci când se utilizează în tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare), ticagrelor*

*b) inductori enzimatici: carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, efavirenz, nevirapină, etravirină, enzalutamidă, mitotan, rifampicină, sunătoare (Hipericum perforatum)*

*c) inhibitori CYP3A4: cobicistat, indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, conivaptan*

*d) inhibitor CYP2C8: gemfibrozil*

*- medicamentele care, în conformitate cu rezumatul caracteristicilor produsului, diminuează sau împiedică obţinerea rezultatului medical.*

*F. Atenţionări speciale*

*- Medicamente contraindicate în ARV în asociere cu (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) + Dasabuvirum: Indinavir, Saquinavir, Lopinavir, Tipranavir, Telzir, Efavirenz, Etravirina, Nevirapina, DDI;*

*- La administrarea IP - Atazanavir sau Darunavir nu se va mai asocia ritonavir.*

*- Expunerea la raltegravir creşte semnificativ (de 2 ori).*

*- Expunerea la rilpivirină creşte semnificativ (de 3 ori).*

*- Verificarea întregii asocieri de medicamentoase în ceea ce priveşte interacţiunile.*

*G. Prescriptori*

*Medici din specialitatea boli infecţioase din centrele regionale HIV: Bucureşti (Institutul Matei Balş şi Spitalul Victor Babeş), Braşov, Cluj, Craiova, Constanţa, Iaşi, Târgu Mureş, Timişoara.*

*2. Genotipul 1a (şi eventual cazurile sporadice de genotip 4)*

*Pentru genotipul 1a se păstrează toate prevederile genotipului 1b, cu excepţia duratei de administrare a schemei terapeutice (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum 2 comprimate dimineaţa cu alimente, Dasabuvirum 1 comprimat dimineaţa şi 1 comprimat seara cu alimente, dar durata tratamentului este de 24 de săptămâni.*

*Pentru genotipul 4 se păstrează prevederile genotipului 1b, cu excepţia tratamentului; schema terapeutică este (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum 2 comprimate dimineaţa cu alimente cu durata tratamentului de 24 de săptămâni.*

*Monitorizarea tratamentului este identică, dar evaluarea finală (răspunsul viral) este la 24 săptămâni. Răspunsul viral susţinut se evaluează după 12 săptămâni de la încheierea tratamentului.*

*II. Pacienţi cu recurenţă postransplant hepatic*

*1. Genotip 1*

*A. Criterii de includere:*

*- pacienţi transplantaţi cu genotipul 1 (1b sau 1a) cu viremie detectabilă;*

*- alfa-fetoproteina. Pentru valori în afara limitelor normale, de infirmat imagistic diagnosticul de hepatocarcinom*

*B. Tratament*

*Posologie: Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum 2 comprimate dimineaţa cu alimente, Dasabuvirum 1 comprimat dimineaţa şi 1 comprimat seara cu alimente.*

*Durata tratamentului: 24 săptămâni*

*C. Monitorizarea tratamentului*

*- Monitorizarea tratamentului se va face în colaborare cu medicii din Centrul de transplant (unde pacientul este luat în evidenţă) pentru asigurarea imunosupresiei şi ajustarea dozelor de imunosupresoare.*

*- În săptămâna a 24-a se determină ALT, AST, ARN-VHC - cantitativ.*

*- După 12 săptămâni de la încheierea tratamentului se determină din nou ARN-VHC cantitativ.*

*- Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare ciroza decompensată (de exemplu ascita, encefalopatia portală etc.) cu sau fără creşterea nivelurilor bilirubinei şi/sau transaminazelor.*

*D. Criterii de evaluare a rezultatului medical:*

*- răspuns viral la tratament: ARN\_VHC- nedetectabil la sfârşitul tratamentului;*

*- răspuns viral susţinut: ARN-VHC nedetectabil la sfârşitul tratamentului şi la 24 săptămâni de la terminarea tratamentului.*

*Tratament fără obţinerea rezultatului medical:*

*- eşec terapeutic: ARN-VHC detectabil la sfârşitul tratamentului;*

*- recădere ARN-VHC nedetectabil la sfârşitul tratamentului, dar detectabil la 24 săptămâni după terminarea tratamentului.*

*E. Contraindicaţii:*

*- cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă: Child-Pugh B şi C, scor > 6 puncte);*

*- cirozele hepatice cu noduli displazici;*

*- cirozele hepatice cu componenta etanolică dacă pacientul nu este în abstinenţă de cel puţin 3 luni (gama GT, Hemograma);*

*- la pacienţii care fac tratament cu următoarele medicamente, iar acestea nu pot fi întrerupte pe durata tratamentului antiviral:*

*a) substraturi CYP3A4: clorhidrat de alfuzosin, amiodaronă, astemizol, terfenadină, colchicină (la pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică), ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergometrină, acid fusidic, lovastatină, simvastatină, atorvastatină, midazolam administrat pe cale orală, triazolam, pimozidă, quetiapină, chinidină, salmeterol, sildenafil (atunci când se utilizează în tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare), ticagrelor*

*b) inductori enzimatici: carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, efavirenz, nevirapină, etravirină, enzalutamidă, mitotan, rifampicină, sunătoare (Hipericum perforatum)*

*c) inhibitori CYP3A4: cobicistat, indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, conivaptan*

*d) inhibitor CYP2C8: gemfibrozil*

*- medicamentele care, în conformitate cu rezumatul caracteristicilor produsului, diminuează sau împiedică obţinerea rezultatului medical.*

*F. Prescriptori*

*Medici din specialitatea gastroenterologie din centrele în care s-a efectuat transplantul hepatic.*

*2. Cazuri sporadice de genotip 4*

*Se păstrează prevederile genotipului 1, cu excepţia tratamentului; schema terapeutică este (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum 2 comprimate dimineaţa cu alimente) cu durata tratamentului de 12 săptămâni (genotip 4 fără ciroză) sau 24 de săptămâni (genotip 4 cu ciroză compensată).*

*Monitorizarea tratamentului este identică, dar evaluarea finală (răspunsul viral) este la 12 săptămâni sau 24 săptămâni. Răspunsul viral susţinut se evaluează după 12 săptămâni de la încheierea tratamentului.*

*III. Pacienţii Genotipul 1 cu fibroză avansată (F3) şi contraindicaţii la interferon*

*1. Genotipul 1b*

*A. Criterii de includere:*

*- pacienţi cu hepatită cronică HCV (naivi sau experimentaţi) care prezintă afecţiuni ce contraindică tratamentul antiviral care conţine interferon:*

*a) depresie severă necontrolată medicamentos, bolnavi cu psihoze sau epilepsie aflaţi sub tratament (diagnostice atestate de medici specialişti psihiatri);*

*b) boli autoimune: poliartrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic, sd. Sjogren, dermatomiozita, polimiozita, vasculite simptomatice;*

*c) diabetul zaharat tip I dezechilibrat (documentat de specialist cu Hb glicata constant crescută: 2 determinări în ultimul an > 8%);*

*- fibroza F3 (Metavir) determinată prin:*

*puncţie biopsie hepatică (PBH) sau*

*Fibromax*

*- ARN-VHC cantitativ - indiferent de valoare (determinarea ARN-VHC cantitativ se va realiza prin metode a căror sensibilitate este de minimum 15 UI/ml);*

*- transaminazele serice (ALT, AST) indiferent de valoare;*

*- creatinina serică: insuficienţa renală nu contraindică tratamentul, ci impune o urmărire atentă;*

*- alfa-fetoproteina: pentru valori în afara limitelor normale, de infirmat imagistic diagnosticul de hepatocarcinom;*

*- ecografia abdominală;*

*- test de sarcină negativ pentru femeile la vârstă fertilă.*

*B. Tratament*

*Posologie: Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum 2 comprimate dimineaţa cu alimente, Dasabuvirum 1 comprimat dimineaţa şi 1 comprimat seara cu alimente.*

*Durata tratamentului: 12 săptămâni*

*C. Monitorizarea tratamentului:*

*- În săptămâna 12-a se determină ALT, AST, ARN-VHC - cantitativ.*

*- După 12 săptămâni de la încheierea tratamentului se determină din nou ARN-VHC cantitativ.*

*- Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare ciroza decompensată (de exemplu: ascita, encefalopatia portală etc.) cu sau fără creşterea nivelurilor bilirubinei şi/sau transaminazelor.*

*D. Criterii de evaluare a rezultatului medical:*

*- răspuns viral la tratament: ARN-VHC - nedetectabil la sfârşitul tratamentului;*

*- răspuns viral susţinut: ARN-VHC nedetectabil la sfârşitul tratamentului şi la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.*

*Tratament fără obţinerea rezultatului medical*

*- eşec terapeutic: ARN-VHC detectabil la sfârşitul tratamentului;*

*- recădere ARN-VHC nedetectabil la sfârşitul tratamentului, dar detectabil la 12 săptămâni după terminarea tratamentului.*

*E. Contraindicaţii:*

*- la pacienţii care fac tratament cu următoarele medicamente, iar acestea nu pot fi întrerupte pe durata tratamentului antiviral:*

*a) substraturi CYP3A4: clorhidrat de alfuzosin, amiodaronă, astemizol, terfenadină, colchicină (la pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică), ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergometrină, acid fusidic, lovastatină, simvastatină, atorvastatină, midazolam administrat pe cale orală, triazolam, pimozidă, quetiapină, chinidină, salmeterol, sildenafil (atunci când se utilizează în tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare), ticagrelor;*

*b) inductori enzimatici: carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, efavirenz, nevirapină, etravirină, enzalutamidă, mitotan, rifampicină, sunătoare (Hipericum perforatum);*

*c) inhibitori CYP3A4: cobicistat, indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, conivaptan;*

*d) inhibitor CYP2C8: gemfibrozil;*

*- medicamentele care, în conformitate cu Rezumatul caracteristicilor produsului, diminuează sau împiedică obţinerea rezultatului medical.*

*F. Prescriptori*

*Medici din specialitatea gastroenterologie şi boli infecţioase din centrele: Bucureşti, Braşov, Cluj, Constanţa, Craiova, Galaţi, Iaşi, Sibiu, Oradea, Târgu Mureş, Timişoara.*

*2. Genotipul 1a*

*La pacienţii cu fibroză avansată (F3) Genotip 1a durata tratamentului este tot de 12 săptămâni. Se păstrează criteriile de includere, monitorizarea criteriile de excludere, evaluarea răspunsului viral ca şi la Genotipul 1b.*

*3. Genotipul 4*

*La pacienţii cu fibroză avansată (F3) Genotip 4 durata tratamentului este de 12 săptămâni, iar schema terapeutică este: Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum 2 comprimate dimineaţa cu alimente. Se păstrează criteriile de includere, monitorizarea criteriile de excludere, evaluarea răspunsului viral, precum la Genotipul 1b.*

**#M11**

***DCI: DABIGATRANUM ETEXILATUM***

***1. Indicaţii:***

*Prevenţia primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care au suferit o intervenţie chirurgicală de protezare completă a genunchiului*

*Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 638 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

***2. Criterii de includere:***

*Toţi pacienţii care sunt eligibili a suferi o artroplastie de genunchi şi care nu se încadrează în vreunul din criteriile de excludere*

***3. Criterii de excludere:***

*- hipersensibilitate la substanţa activă;*

*- pacienţi cu insuficienţă renală severă (clearance la creatinină mai mic de 30 ml/min);*

*- sângerări active, semnificative din punct de vedere clinic;*

*- pacienţi cu insuficienţă hepatică, cu transaminazele mai mari de cel puţin 2 ori decât limita normală;*

*- greutate corporală mai mică de 50 kg sau mai mare de 110 kg, la dozele recomandate;*

*- copii şi adolescenţi;*

*- sarcina şi alăptarea;*

*- leziuni sau afecţiuni ce constituie un factor de risc important pentru sângerări majore. Acestea pot include: ulceraţii gastrointestinale curente sau recente, prezenţa unei formaţiuni tumorale maligne cu risc crescut de sângerare, leziuni recente la nivelul creierului sau a măduvei vertebrale, intervenţii chirurgicale cerebrale, spinale sau oftalmologice recente, hemoragii intracraniene recente, varice esofagiene prezente sau suspectate, malformaţii arteriovenoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intraspinale sau intracerebrale;*

*- tratamentul concomitent cu orice alte medicamente anticoagulante, de exemplu heparine nefracţionate (HNF), heparine cu masa moleculară mică, derivaţi heparinici, anticoagulante orale, cu excepţia cazului specific în care se modifică tratamentul anticoagulant sau atunci când HNF sunt administrate în dozele necesare pentru a menţine funcţional cateterul venos central sau cateterul arterial;*

*- tratament concomitent cu ketoconazol, ciclosporină, itraconazol, dronedaronă, tacrolimus, ritonavir;*

*- proteză valvulară cardiacă mecanică ce necesită tratament cu anticoagulante;*

*- administrare concomitentă de inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei (SSRIs) sau inhibitori de recaptare a serotonin-norepinefrinei (SNRIs);*

*- administrare concomitentă de rifampicină, carbamazepină sau fenitoină.*

***4. Tratament:***

*Doze:*

*Doza recomandată este de 220 mg o dată pe zi, administrată sub formă de 2 capsule de 110 mg. Tratamentul trebuie iniţiat cu o singură capsulă de 110 mg administrată în interval de 1 - 4 ore de la finalizarea intervenţiei chirurgicale şi trebuie continuat cu 2 capsule o dată pe zi, timp de 10 zile.*

*Durata tratamentului: 10 zile*

*Se diminuează dozele la 75 mg, administrate la 1 - 4 ore de la finalizarea operaţiei, apoi 150 mg/zi, 2 comprimate de 75 mg, timp de 10 zile la:*

*- pacienţi cu insuficienţă renală moderată (ClCr 30 - 50 ml/min.);*

*- pacienţi cu vârsta de peste 75 ani;*

*- pacienţi ce primesc concomitent tratament cu verapamil, amiodaronă, chinidină.*

***Monitorizarea tratamentului:***

*- evaluarea clearance-ului la creatinină. Când se suspectează o alterare a acesteia dintr-un motiv oarecare (deshidratare, hipovolemie, asocieri medicamentoase ş.a.);*

*- se vor urmări cu atenţie eventualele semne de sângerare pe toată durata terapiei (valorile hemoglobinei şi hematocritului).*

***5. Criterii de oprire a tratamentului***

*Atunci când apar sângerări, cu anemie şi implicit scăderea hemoglobinei*

***6. Prescriptori***

*Medici din specialitatea ortopedie şi traumatologie*

**#M11**

***DCI: APIXABANUM***

***1. Indicaţii***

*Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de artroplastie (protezare) a genunchiului.*

*Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 638 (conform clasificării internaţionale a maladiilor, revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

***2. Criterii de includere***

*Toţi pacienţii care sunt eligibili a suferi o artroplastie de genunchi şi care nu se încadrează în vreunul dintre criteriile de excludere.*

***3. Criterii de excludere***

*- hipersensibilitate la substanţa activă. Pacienţi cu intoleranţă la galactoză, deficit de lactoză sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză;*

*- pacienţi cu insuficienţă renală severă (clearance la creatinina < 15 ml/min.);*

*- insuficienţă hepatică severă, cu ALT/AST > de 2 ori peste valorile normale sau bilirubină totală > 1,5 ori peste valorile normale;*

*- pacienţi cu boală hepatică asociată cu coagulopatie şi risc de sângerare relevant clinic;*

*- sângerare activă, semnificativă clinic;*

*- leziune sau afecţiune, dacă este considerată factor de risc semnificativ pentru o sângerare majoră. Aceasta poate include: ulcer gastrointestinal prezent sau recent, prezenţa tumorilor maligne cu risc crescut de sângerare, traumatisme recente cerebrale sau medulare, intervenţie chirurgicală recentă la nivelul creierului, măduvei vertebrale sau oftalmologică, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformaţii arteriovenoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intravasculare sau intracerebrale;*

*- tratament concomitent cu orice alt medicament anticoagulant, de exemplu heparina nefracţionată (HNF), heparine cu greutate moleculară mică (enoxaparină, daltoparină), derivate de heparină (fondaparinum), anticoagulante orale (warfarina, rivaroxaban, dabigatran etc.), cu excepţia situaţiilor specifice în care se realizează schimbarea tratamentului anticoagulant sau în care se administrează HNF în dozele necesare pentru a menţine deschis un cateter central venos sau arterial;*

*- pacienţi cu proteze valvulare cardiace;*

*- pacienţi ce trebuie să suporte o intervenţie chirurgicală, aflaţi sub tratament cu Eluquis, la aceştia se întrerupe tratamentul cu 24 - 48 de ore înainte şi se reia după intervenţie, atunci când a fost stabilită o hemostază adecvată;*

*- tratament medicamentos cu ketoconazol, itraconazol, voriconazol şi posaconazol şi inhibitorii proteazei HIV (ritonavir);*

*- asociere cu medicamente ce pot da sângerări grave: medicamente trombolitice, antagonişti ai receptorilor GPIIb/IIIa, tienopiridine (clopridogrel), dipiridamol, dextran şi sulfinpirazonă;*

*- copii şi adolescenţi, sub 18 ani;*

*- sarcina şi alăptare.*

***4. Tratament***

*Doze:*

*Doza recomandată este de 2,5 mg administrate de 2 ori pe zi. Prima doză trebuie administrată la 12 - 24 ore după intervenţia chirurgicală. Reducerea acestui dozaj se practică la pacienţii cu:*

*- vârsta peste 80 de ani;*

*- greutatea corporală mai mică de 60 kg;*

*- creatinină serică mai mare de 1,5 mg/dL.*

*Durata tratamentului:*

*Durata tratamentului este de la 10 până la 14 zile.*

*Monitorizarea tratamentului:*

*Evaluarea clearance-ului la creatinină când se suspectează o alterare a acesteia dintr-un motiv oarecare (deshidratare, hipovolemie, asocieri medicamentoase ş.a.)*

***5. Criterii de oprire a tratamentului***

*Atunci când apar sângerări, cu anemie severă. În caz de supradozaj se întrerupe administrarea medicamentului şi se practică tratament cu plasmă proaspătă congelată, cărbune activat, hemostază chirurgicală în ultimă instanţă.*

***6. Prescriptori***

*Medici din specialitatea ortopedie şi traumatologie*

**#M13**

*[****DCI: BEDAQUILINUM****] \*\*\* Abrogat*

**#M14**

***DCI: BRENTUXIMAB VEDOTIN***

***I. INDICAŢII TERAPEUTICE:***

*- Tratamentul pacienţilor* ***adulţi*** *cu* ***limfom Hodgkin (LH) CD 30+ recidivat sau refractar:***

*•* ***după transplant*** *de celule stem autologe (TCSA) sau*

*•* ***după cel puţin două tratamente*** *anterioare, când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opţiune de tratament.*

*- Tratamentul pacienţilor* ***adulţi*** *cu* ***LH CD 30+*** *care prezintă* ***risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA.***

*- Tratamentul pacienţilor* ***adulţi*** *cu* ***limfom anaplastic cu celule mari sistemic*** *(LACMs),* ***recidivat sau refractor****.*

***II. DIAGNOSTIC:***

***Diagnosticul patologic*** *trebuie realizat cu respectarea* ***clasificării OMS*** *dintr-un număr suficient de mare de eşantioane obţinute chirurgical în urma efectuării de biopsii ale nodulilor limfatici.*

*-* ***În Limfomul Hodgkin clasic****, prezenţa* ***celulelor Hodgkin şi Reed-Sternberg (HRS****) reprezintă un criteriu definitoriu al patologiei, în timp ce* ***detecţia de celule limfocitare predominante*** *(LP - care* ***exprimă CD 20 şi CD 45, dar nu şi CD 15 şi CD 30****) este necesară pentru diagnosticul* ***NLPHL****.*

*• Pacienţii diagnosticaţi cu limfom Hodgkin conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Oncologie în 2014 sunt supuşi efectuării următoarelor* ***investigaţii paraclinice obligatorii****, necesare indicaţiei terapeutice:*

*•* ***computer tomografie*** *a gâtului, toracelui şi abdomenului (procedură obligatorie);*

*•* ***tomografie cu emisie de pozitroni de referinţă*** *(PET), pentru stadializare şi evaluarea răspunsului;*

*• datorită sensibilităţii ridicate a PET/CT pentru afectarea măduvei osoase, biopsia de măduvă osoasă nu mai este indicată la pacienţii care urmează o evaluare PET/CT (nivel de evidenţă III, grad de recomandare B); dacă nu se realizează PET/CT, se impune* ***biopsia de măduvă osoasă****;*

*•* ***hemograma****, a* ***proteinei C reactive****, a* ***fosfatazei alkaline****,* ***lactat dehidrogenazei****,* ***enzimelor hepatice*** *şi* ***albuminei****, sunt obligatorii;*

*• testări privind prezenţa* ***virusurilor hepatice B, C şi HIV*** *sunt obligatorii (nivel de evidenţă II - III, grad de recomandare A);*

*•* ***stadializarea*** *se realizează conform* ***clasificării Ann Arbor*** *în funcţie de factorii de risc definiţi clinic; pacienţii sunt clasificaţi în 3 categorii (stadiul limitat, intermediar şi avansat, conform Organizaţiei Europene pentru Cercetare şi Tratament al Cancerului/Asociaţiei pentru Studiul Limfomului şi Grupului German pentru Hodgkin);*

*• testarea* ***funcţiilor cardiace*** *şi* ***pulmonare*** *anterior începerii tratamentului este necesară pentru identificarea pacienţilor care prezintă risc crescut de a dezvolta complicaţii acute şi/sau pe termen lung;*

*• chimioterapia şi radioterapia pot afecta permanent* ***fertilitatea****, de aceea consilierea în domeniu este necesară pentru pacienţii tineri de ambele sexe înainte de începerea terapiei.*

*-* ***Diagnosticul LACMs*** *trebuie să fie confirmat de un* ***expert hematopatolog*** *care să confirme diferenţierea comparativ cu alte limfoame care pot imita LACM (conform ghidului clinic ESMO privind limfomul malign, partea a doua, publicat în anul 2013).*

***III. CRITERII DE INCLUDERE:***

*-* ***Limfom Hodgkin (LH) care exprimă CD 30, recidivat sau refractar, după TCSA*** *(transplant de celule stem autologe)* ***sau după cel puţin două tratamente*** *anterioare când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opţiune de tratament.*

*- Pacienţi* ***adulţi*** *cu* ***Limfom Hodgkin (LH) care exprimă CD 30****, care prezintă* ***risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA.***

*-* ***Limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs)***

***IV. CRITERII DE EXCLUDERE:***

*- pacienţii cu* ***leucoencefalopatie multifocală progresivă*** *(LMP);*

*- pacienţii care prezintă* ***dureri abdominale*** *noi sau agravate (care pot fi* ***sugestive pentru pancreatita acută****);*

*- pacienţii care prezintă* ***simptome pulmonare noi sau care se agravează*** *(de exemplu tuse, dispnee);*

*- pacienţii care prezintă* ***infecţii grave şi oportuniste****;*

*- pacienţii cu* ***sindrom de liză tumorală*** *(SLT);*

*- pacienţii cu* ***neuropatie periferică predominant senzorială*** *şi* ***neuropatie motorie periferică****;*

*- pacienţii cu* ***anemie grad 3 sau 4****,* ***trombocitopenie****,* ***neutropenie prelungită de grad 3 sau 4*** *(timp de cel puţin o săptămână);*

*- pacienţii cu* ***neutropenie febrilă - febră de etiologie necunoscută****, fără infecţie documentată clinic sau microbiologic, cu o valoare absolută a numărului neutrofilelor < 1,0 x 109/l, febră >/= 38,5°C;*

*- pacienţii cu* ***Sindrom Stevens-Johnson*** *(SSJ) şi* ***necroliză epidermică toxică*** *(NET);*

*- pacienţii care au prezentat* ***creşteri*** *ale alanin aminotransferazei (****ALT****) şi aspartat aminotransferazei (****AST****);*

*- pacienţii cu* ***hiperglicemie****, cu* ***indice de masă corporală (IMC) ridicat****, cu sau fără antecedente de diabet zaharat;*

*- pacienţii care respectă o* ***dietă cu restricţie de sodiu****, deoarece acest medicament conţine maxim 2,1 mmol (sau 47 mg) de sodiu/doză;*

*- pacienţii care urmează tratament concomitent cu* ***ketoconazo****l (inhibitor puternic al CYP3A4 şi P-gp);*

*- pacienţii care urmează tratament concomitent cu* ***rifampicină*** *(inductor enzimatic puternic al CYP3A4);*

*- Pacienţii care iau* ***bleomicină****;*

*-* ***contraindicaţii*** *la Brentuximab vedotin;*

*-* ***Alergie sau intoleranţă*** *la Brentuximab vedotin.*

***V. TRATAMENT:***

***DOZE:***

*-* ***Doza iniţială*** *recomandată de Brentuximab vedotin*

*• Doza recomandată este de* ***1,8 mg/kg****, administrată ca* ***perfuzie intravenoasă*** *timp de* ***30 de minute*** *o dată* ***la 3 săptămâni****.*

*• Doza terapeutică recomandată pentru pacienţii cu* ***insuficienţă renală severă şi/sau*** *cu* ***insuficienţă hepatică*** *este de* ***1,2 mg/kg*** *corp administrată intravenos timp de 30 minute la fiecare 3 săptămâni.*

*• Doza totală care urmează să fie diluată = doza de brentuximab vedotin (mg/kg) x greutatea corporală a pacientului (kg)/concentraţia flaconului reconstituit (5 mg/ml). Dacă greutatea pacientului este peste 100 kg, în calculul dozei trebuie să intre* ***100 kg****.*

*• Număr de flacoane necesare = doza totală de brentuximab vedotin (ml) care urmează să fie administrată/volum total per flacon (10 ml/flacon).*

***Ajustări ale dozei***

*- Doza trebuie administrată cu* ***întârziere dacă se manifestă neutropenie*** *în timpul tratamentului:*

*• se continuă cu aceeaşi doză în caz de neutropenie grad 1 (< LIN - 1.500/mm3; < LIN - 1,5 x 109/l) sau grad 2 (< 1.500 - 1000/mm3; < 1,5 - 1,0 x 109/l);*

*• se întrerupe doza până când toxicitatea devine </= grad 2 sau la nivel iniţial, apoi se reia tratamentul cu aceeaşi doză şi schemă dacă neutropenia are gradele 3 (< 1.000 - 500/mm3; < 1,0 - 0,5 x 109/l) sau 4 (< 500/mm3; < 0,5 x 109/l).*

*-* ***Dacă se agravează neuropatia senzorială sau motorie periferică*** *în timpul tratamentului:*

*• se continuă cu aceeaşi doză în neuropatie grad 1 (parestezie şi/sau pierderea reflexelor, fără pierderea funcţiei);*

*• se întrerupe doza până când toxicitatea </= grad 1 sau la nivelul iniţial, apoi se reia tratamentul cu o doză redusă de 1,2 mg/kg o dată la 3 săptămâni în neuropatie grad 2 (interferă cu funcţia, dar nu cu activităţile cotidiene) sau grad 3 (interferă cu activităţile cotidiene);*

*• se întrerupe tratamentul în neuropatie senzorială grad 4 care generează handicap sau neuropatie motorie cu risc letal sau care duce la paralizie.*

***MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:***

*- Pacienţii trebuie* ***monitorizaţi cu atenţie*** *pentru identificarea semnelor sau simptomelor noi sau de agravare neurologică, cognitivă sau comportamentală, care pot sugera apariţia* ***leucoencefalopatiei multifocale progresică*** *(LMP) ca urmare a reactivării virusului John Cummingham şi care, deşi este o afecţiune rară de demielinizare a sistemului nervos centrat, este deseori letală.*

*-* ***Oprirea tratamentului*** *cu Brentuximab vedotin:*

*-* ***decizia pacientului*** *de a întrerupe tratamentul cu Brentuximab vedotin, contrar indicaţiei medicale;*

*- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Brentuximab vedotin în cazul* ***intoleranţei la tratament*** *sau* ***complianţei foarte scăzute*** *sau* ***progresie în boală*** *(lipsă răspuns);*

*- întreruperea* ***definitivă*** *dacă se confirmă un diagnostic de* ***leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)***

***CONTRAINDICAŢII:***

*-* ***hipersensibilitate*** *la Brentuximab vedotin;*

*-* ***administrarea concomitentă de bleomicină*** *şi brentuximab vedotin determină toxicitate pulmonară.*

***VI. PRESCRIPTORI:***

*- Medici din specialitatea hematologie şi oncologie medicală.*

**#M14**

***DCI: PAZOPANIBUM***

***A. Indicaţia - Sarcoame de părţi moi***

***I. Criterii de iniţiere a tratamentului:***

*Tratamentul pacienţilor adulţi cu subtipuri selectate de sarcom de ţesuturi moi, aflat în stadiu avansat cărora li s-a administrat anterior chimioterapie pentru boala metastatică sau la care boala a progresat în decurs de 12 luni după terapia (neo) adjuvantă.*

***Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 123 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.***

***II. Criterii de includere:***

*a) Vârstă > 18 ani*

*b) ECOG 0 - 1*

*c) Absenţa metastazelor cerebrale*

*d) Hemoglobină >/= 9 g/dl*

*e) Număr absolut neutrofile >/= 1.500/mm3*

*f) Număr de trombocite >/= 100.000/mm3*

*g) Bilirubina </= 1,5 x limita superioară a valorilor normale (LSVN)*

*h) AST şi ALT </= 2,5 x LSVN*

*i) Clearance creatinină >/= 30 ml/min sau concentraţia plasmatică a creatininei </= 1,5 mg/dl*

*j) Valori normale ale TA (< 150/90 mmHg)*

*k) Interval QTc normal (< 480 ms)*

*l) FEvs normală.*

***III. Criterii de excludere:***

*a) Liposarcom (toate subtipurile), toate rabdomiosarcoamele care nu au fost alveolare sau pleomorfe, condrosarcom, osteosarcom, tumori Ewing/tumori periferice neuroectodermale primitive (PNET), tumoră stromală gastro-intestinală (GIST), protuberanţe dermatofibrosarcomatoase (dermatofibrosarcoma protuberans), sarcom miofibrobastic inflamator, mezoteliom malign şi tumori mixte mezodermale ale uterului*

*b) Infarct miocardic acut, AVC, TEP, TVP, by-pass coronarian, montare stent coronarian în ultimele 6 luni*

*c) ICC clasa III - IV NYHA*

*d) Tulburări gastrointestinale severe*

*e) Tratamente anterioare cu inhibitori angiogenici, sau agenţi anti-VEGF*

*f) Sarcină*

***IV. Criterii de reducere a dozei:***

*a) TA crescută (întrerupere şi reluare tratament cu o doză scăzută de pazopanib)*

*b) Criză hipertensivă sau persistenţa HTA în pofida tratamentului antihipertensiv şi scăderii dozei de pazopanib, impune întreruperea definitivă a tratamentului*

*c) Apariţia sindromului encefalopatiei posterioare reversibile/sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile*

*d) Apariţia pneumonitei interstiţiale*

*e) Apariţia ICC*

*f) Apariţia QTc prelungit*

*g) Creşterea bilirubinei peste LSVN şi/sau FAL peste 2,5 x LSVN*

*Reducerea dozei se va face conform schemei de mai jos:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Valori ale*** *|* ***Modificarea dozei*** *|*

*|* ***testelor*** *| |*

*|* ***hepatice*** *| |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Creşterea | Se continuă tratamentul cu pazopanib cu condiţia |*

*| valorilor | monitorizării săptămânale a funcţiei hepatice, până când |*

*| serice ale | transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile |*

*| transaminazelor| iniţiale. |*

*| între 3 şi 8 x | |*

*| LSN | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Creşterea | Se întrerupe tratamentul cu pazopanib până când |*

*| valorilor | transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile |*

*| serice ale | iniţiale. Dacă se consideră că beneficiul potenţial al |*

*| transaminazelor| reiniţierii tratamentului cu pazopanib depăşeşte riscul de |*

*| > 8 x LSN | hepatotoxicitate, atunci se va relua administrarea pazopanib|*

*| | în doză mai mică (400 mg zilnic) cu evaluarea săptămânală a |*

*| | testelor hepatice plasmatice, timp de 8 săptămâni. După |*

*| | reluarea administrării pazopanib, dacă reapar creşteri ale |*

*| | valorilor plasmatice ale transaminazelor > 3 x LSN, |*

*| | tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt definitiv. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Creşterea | Se întrerupe definitiv tratamentul cu pazopanib. Pacienţii |*

*| valorilor | trebuie monitorizaţi până când revin la valori de gradul I |*

*| serice ale | sau la valorile iniţiale. Pazopanib este un inhibitor al |*

*| transaminazelor| UGT1A1. La pacienţi cu sindrom Gilbert poate să apară |*

*| > 3 x LSN | hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată) uşoară. În cazul |*

*| concomitent cu | pacienţilor care prezintă doar o hiperbilirubinemie |*

*| creşterea | indirectă uşoară, sindrom Gilbert diagnosticat sau |*

*| bilirubinemiei | suspectat, şi creştere a ALT > 3 x LSN, trebuie urmate |*

*| > 2 x LSN | recomandările prezentate în cazul creşterilor izolate ale |*

*| | ALT. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***V. Durata tratamentului:*** *până la progresia bolii sau apariţia toxicităţilor ce depăşesc beneficiul terapeutic;*

***VI. Forma de administrare:***

*Doza: 800 mg/zi p.o.*

*Pazopanib trebuie administrat fără alimente, cu cel puţin o oră înainte de masă sau la cel puţin două ore după masă. Comprimatele filmate de pazopanib trebuie înghiţite întregi, cu apă, şi nu trebuie sfărâmate sau mestecate.*

***VII. Monitorizare:*** *se va monitoriza imagistic, precum şi toxicitatea hepatică (AST, ALT, bilirubină), TA şi EKG (interval QTc).*

***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.*

*B.* ***Indicaţia*** *- Carcinomul renal*

***1. Criterii de iniţiere a tratamentului*** *- Pazopanib este indicat la adulţi ca primă linie de tratament în carcinomul renal în stadiu avansat şi la pacienţii la care s-a administrat anterior terapie cu citokine pentru boala în stadiu avansat.*

*Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 137 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

***2. Stadializarea Carcinomului cu celule renale*** *- stadiul IV (avansat/metastatic) conform clasificării TNM*

***3. Criterii de includere:***

*a. diagnostic de carcinom cu celule renale clare*

*b. pacienţi care nu au primit tratament sistemic anterior pentru stadiul avansat*

*c. vârstă > 18 ani*

*d. probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă:*

*i. probe hepatice: bilirubina totală </= 1,5 x LSN, AST sau ALT </= 2 x LSN;*

*ii. probe renale: ClCr >/= 30 mL/min, proteine urinare = 0, urme, sau +1 la analiza urinară efectuată pe dipstick, sau < 1,0 g la analiza proteinuriei pe 24 h;*

*iii. probe hematologice: număr absolut neutrofile >/= 1 x 109/L, hemoglobina >/= 9 g/dL (5,6 mmol/L), număr de trombocite >/= 75 x 109/L*

*e. valori normale ale TA (TA sistolică < 140 mmHg, TA distolică < 90 mmHg).*

***4. Criterii de excludere:***

*a. metastaze cerebrale necontrolate neurologic*

*b. infarct miocardic acut, angină instabilă, AVC, AIT, TEP, TVP, by-pass coronarian, montare stent coronarian, în ultimele 6 luni*

*c. insuficienţă cardiacă clasa III sau IV NYHA*

*d. hemoragie gastro-intestinală semnificativă, hemoragie cerebrală, hemoptizie în ultimele 6 luni*

*e. ulcer peptic activ, boală inflamatorie intestinală, colită ulcerativă sau alte afecţiuni cu risc crescut de perforaţie, fistulă abdominală, perforaţie gastrointestinală sau abces intra-abdominal, în urmă cu o lună*

*f. diateze hemoragice, coagulopatii*

*g. plăgi dehiscente*

*h. fracturi, ulcere, leziuni nevindecate*

*i. tratamente anterioare cu agenţi anti-VEGF (bevacizumab, sunitinib, sorafenib)*

*j. sarcină*

*Atenţionări:*

*1. Pazopanib trebuie administrat cu prudenţă pacienţilor:*

*• care au risc crescut pentru evenimente trombotice sau care au avut antecedente de evenimente trombotice,*

*• cu risc de hemoragie semnificativ crescut,*

*• cu risc de perforaţii sau fistule gastro-intestinale,*

*• cu interval QT prelungit preexistent,*

*• care utilizează antiaritmice sau alte medicamente care pot prelungi intervalul QT,*

*• cu boală cardiacă relevantă, preexistentă.*

*2. Tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt cu cel puţin 7 zile înaintea unei intervenţii chirurgicale planificate. Decizia de reluare a tratamentului cu pazopanib după intervenţia chirurgicală se va baza pe evaluarea clinică a vindecării corespunzătoare a leziunilor.*

*3. Pacienţii cu hipotiroidism trebuie trataţi conform practicilor medicale standard, înainte de instituirea tratamentului cu pazopanib.*

*4. Sucul de grapefruit trebuie evitat în timpul tratamentului cu pazopanib.*

*Pacienţii pediatrici: Siguranţa şi eficacitatea pazopanibului la copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 2 şi 18 ani nu au fost încă stabilite.*

*Contraindicaţii: Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi.*

***5. Tratament***

***Doza recomandată şi mod de administrare:*** *Doza recomandată pentru adulţi este de 800 mg zilnic.*

*Pacienţii vârstnici: Există date limitate privind utilizarea pazopanib la pacienţi cu vârsta de peste 65 de ani.*

*Insuficienţă renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu clearance al creatininei peste 30 ml/min. Pentru pacienţii cu clearance al creatininei sub 30 ml/min, nu există experienţă privind utilizarea pazopanib.*

*Insuficienţă hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. La pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (definită ca o creştere a bilirubinei > 1,5 până la 3 x limita superioară a valorilor normale, independent de valorile ALT) se recomandă o doză redusă de pazopanib, de 200 mg o dată pe zi. La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (definită ca valoarea bilirubinei totale > 3 x LSN indiferent de valoarea ALT) nu se recomandă administrarea de pazopanib.*

***Ajustări ale dozei:*** *se fac progresiv, cu reduceri de câte 200 mg în funcţie de tolerabilitatea individuală, pentru a controla reacţiile adverse.*

***Criterii de reducere a dozei/întrerupere definitivă a tratamentului:***

*a. TA crescută (întrerupere şi reluare tratament cu o doză scăzută de pazopanib);*

*b. criză hipertensivă sau persistenţa HTA în pofida tratamentului antihipertensiv şi scăderii dozei de pazopanib, impune întreruperea definitivă a tratamentului;*

*c. apariţia sindromului encefalopatiei posterioare reversibile/sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile - impune întreruperea definitivă a tratamentului;*

*d. apariţia bolii pulmonare interstiţiale sau a pneumonitei impune întreruperea administrării pazopanibului;*

*e. apariţia ICC - impun întreruperea terapiei;*

*f. scăderea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng impune reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului;*

*g. prelungirea intervalului QTc impune reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului;*

*h. apariţia IMA, AVC sau AIT impun oprirea terapiei;*

*i. apariţia perforaţiilor sau fistulelor gastro-intestinale impun întreruperea definitivă a tratamentului;*

*j. apariţia evenimentelor trombotice venoase impun oprirea terapiei;*

*k. apariţia evenimentelor hemoragice impun întreruperea definitivă a tratamentului;*

*l. microangiopatia trombotică - impune întreruperea definitivă a tratamentului;*

*m. apariţia sindromului nefrotic impune oprirea terapiei;*

*n. creşterea bilirubinei peste creştere a bilirubinei > 1,5 până la 3 x limita superioară a valorilor normale, independent de valorile ALT, impune reducerea dozei de pazopanib;*

*o. creşterea bilirubinei totale > 3 x limita superioară a valorilor normale, indiferent de valoarea ALT, impune oprirea tratamentului;*

*p. În cazul hepatotoxicităţii induse de medicament, reducerea dozei de pazopanib se va face conform regulilor de mai jos:*

*i. Creşterea valorilor serice ale transaminazelor între 3 şi 8 x LSN: se continuă tratamentul cu pazopanib cu condiţia monitorizării săptămânale a funcţiei hepatice, până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile iniţiale.*

*ii. Creşterea valorilor serice ale transaminazelor > 8 x LSN: se întrerupe tratamentul cu pazopanib până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile iniţiale. Dacă se consideră că beneficiul potenţial al reiniţierii tratamentului cu pazopanib depăşeşte riscul de hepatotoxicitate, atunci se va relua administrarea pazopanib în doză mai mică (400 mg zilnic) cu evaluarea săptămânală a testelor hepatice plasmatice, timp de 8 săptămâni. După reluarea administrării pazopanib, dacă reapar creşteri ale valorilor plasmatice ale transaminazelor > 3 x LSN, tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt definitiv.*

*iii. Creşterea valorilor serice ale transaminazelor > 3 x LSN concomitent cu creşterea bilirubinemiei > 2 x LSN: Se întrerupe definitiv tratamentul cu pazopanib. Pacienţii trebuie monitorizaţi până când revin la valori de gradul I sau la valorile iniţiale. Pazopanib este un inhibitor al UGT1A1. La pacienţi cu sindrom Gilbert poate să apară hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată) uşoară. În cazul pacienţilor care prezintă doar o hiperbilirubinemie indirectă uşoară, sindrom Gilbert diagnosticat sau suspectat, şi creştere a ALT > 3 x LSN, trebuie urmate recomandările prezentate în cazul creşterilor izolate ale ALT.*

***Perioada de tratament:*** *Tratamentul va continua până la progresia bolii sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.*

***Monitorizarea tratamentului***

*Pacienţii vor fi monitorizaţi:*

*1) imagistic, prin examen CT/RMN;*

*2) periodic, pentru determinarea toxicităţii hepatice (AST, ALT, bilirubină); testele serice hepatice trebuie monitorizate la săptămânile 3, 5, 7 şi 9 după iniţierea tratamentului; ulterior, monitorizarea se va face la luna a 3-a şi luna a 4-a, precum şi în situaţiile în care există indicaţii clinice;*

*3) periodic, pentru evaluarea modificărilor TA şi electrocardiografice (interval QTc);*

*4) periodic, pentru depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstiţială sau pneumonită;*

*5) periodic, pentru identificarea semnelor clinice sau simptomelor de insuficienţă cardiacă congestivă;*

*6) periodic, pentru depistarea modificărilor FEvs;*

*7) periodic, pentru identificarea modificărilor concentraţiilor plasmatice ale electroliţilor (de exemplu calciu, magneziu, potasiu);*

*8) periodic, în vederea identificării semnelor şi simptomelor de disfuncţie tiroidiană;*

*9) periodic, pentru a depista agravarea proteinuriei.*

***6. 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.*

**#M14**

***DCI: CRIZOTINIBUM***

***I. Indicaţii***

*- Tratamentul adulţilor cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, tratat anterior, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK pozitiv).*

***II. Criterii de includere***

*• Diagnostic histopatologic de NSCLC ALK pozitiv confirmat prin testul FISH şi/sau imunohistochimic, efectuat printr-o testare validată.*

*• Vârsta peste 18 ani*

*• Indice al statusului de performanţă ECOG 0 - 2*

*• Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă: Hb >/= 9 g/dl, Leucocite >/= 3000/mm3, Neutrofile >/= 1500/mm3, Trombocite >/= 100.000 mm3; bilirubina totală </= 1,5 ori valoarea limită superioară a normalului (LSN), transaminaze (AST/SGOT, ALT/SGPT) şi fosfataza alcalină < 3 ori LSN pentru pacienţii fără metastaze hepatice; transaminaze (AST/SGOT, ALT/SGPT) şi fosfataza alcalină < 5 ori LSN dacă există metastaze hepatice; clearance al creatininei > 30 ml/min (sau echivalent de creatinină serică).*

***III. Criterii de excludere***

*• insuficienţă hepatică severă*

*• hipersensibilitate la crizotinib sau la oricare dintre excipienţi*

***IV. Tratament***

*Doza: 250 mg/de două ori pe zi administrate continuu (fără pauză).*

*Reducerea dozei se poate face din cauza toxicităţii în două trepte: 200 mg x 2/zi sau doză unică 250 mg/zi.*

***V. Monitorizarea tratamentului***

*• Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) şi biochimice.*

*• Efectele toxice vor fi urmărite anamnestic, clinic, prin ECG, Radiografie pulmonară, hemoleucogramă, probe biochimice hepatice şi renale.*

***VI. Întreruperea tratamentului***

*• Insuficienţă hepatică severă*

*• Prelungirea intervalului QTc de gradul 4*

*• Pneumonită*

*• Creşterea de gradul 2,3 sau 4 a ALT sau AST concomitent cu creşterea de gradul 2,3 sau 4 a bilirubinemiei totale.*

*• A doua recidivă de grad 3 - 4 pentru toxicitatea hematologică.*

*Continuarea tratamentului după progresie este posibilă la decizia medicului curant.*

***VII. Prescriptori:***

*Medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii desemnaţi.*

**#M14**

***DCI: DABRAFENIBUM***

***I. Indicaţii:***

*Dabrafenib este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienţilor adulţi cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv pentru mutaţia BRAF V600.*

***II. Criterii de includere***

*• Melanom malign avansat local şi sau regional inoperabil sau metastazat confirmat histologic şi testat genetic pentru depistarea mutaţiei BRAF V600 E sau K (prezenţa)*

*• Evaluarea extensiei bolii locale, regionale şi la distanţa (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală*

*• Funcţie hepatică adecvată*

***III. Criterii de excludere***

*• Metastaze cerebrale simptomatice (necontrolate terapeutic)*

*• Pacienţi în curs de radioterapie sau la mai puţin de 2 săptămâni de la încheierea acesteia*

*• Sindrom de alungire a intervalului QT*

*• Interval QT mai mare de 480 msec (ECG)*

*• Sindrom coronarian acut, angioplastie coronariană sau stenturi cardiovasculare, aritmii cardiace (altele decât aritmiile sinusale) în ultimele 24 de săptămâni înainte de iniţierea tratamentului cu Dabrafenib*

*• Anomalii funcţionale valvulare cardiace (ecografie cardiacă) sau metastaze la nivelul cordului*

*• Pacienta însărcinată sau care alăptează*

*• Alergie la excipienţii Dabrafenib*

*• Insuficienţă renală*

***IV. Tratament***

***Evaluare pre-terapeutică:***

*• hemoleucograma cu formula, biochimie, ionograma (natremie, kaliemie, cloremie, calcemie, magnezemie), fosfataza alcalină, creatinină serică, ECG (QTc)*

*• evaluare imagistică pentru certificarea stadiilor IIIC şi IV (CT de regiune toracică nativ + substanţa de contrast şi CT abdomen nativ + substanţa de contrast)*

***Doze***

*Doza recomandată de dabrafenib este de 150 mg (două capsule de 75 mg) de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 300 mg). Dabrafenib trebuie luat cu minimum o oră înaintea unei mese sau la minimum două ore după masă. În caz de toxicitate dozele se pot reduce în următorul mod:*

*• Prima reducere 100 mg de două ori pe zi*

*• A doua reducere 75 mg de două ori pe zi*

*• A treia reducere 50 mg de două ori pe zi*

***Modificarea dozei în funcţie de gradul (CTC-AE\*) oricăror evenimente adverse (EA)***

*• Grad 1 sau Grad 2 (tolerabil)*

*Continuaţi şi monitorizaţi tratamentul conform indicaţiilor clinice.*

*• Grad 2 (intolerabil) sau Grad 3*

*Întrerupeţi tratamentul până la gradul de toxicitate 0 - 1 şi reduceţi cu un nivel doza la reluarea acestuia.*

*• Grad 4*

*Opriţi permanent tratamentul sau întrerupeţi-l până la gradul de toxicitate 0 - 1 şi reduceţi cu un nivel doza la reluarea acestuia.*

*------------*

*\* Intensitatea evenimentelor adverse clinice, clasificate conform Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse (CTC-AE) v 4.0*

***V. Monitorizarea tratamentului:***

*• hemoleucograma cu formula, ionograma (natremie, kaliemie, cloremie, calcemie, magneziemie), fosfataza alcalină, creatinină serică, înaintea fiecărui ciclu lunar de tratament şi ori de câte ori este indicat din punct de vedere clinic*

*• ECG (QTc) (după primele 12 de săptămâni de tratament şi apoi din 12 în 12 săptămâni)*

*• examen clinic şi imagistic - CT torace şi abdomen nativ şi cu substanţă de contrast*

*• monitorizare în vederea depistării unor eventuale neoplazii noi cutanate şi/sau non-cutanate*

*• evaluare dermatologică a tuturor pacienţilor înaintea iniţierii tratamentului cu dabrafenib, apoi ori de câte ori este necesar, inclusiv până la 6 luni de la finalizarea tratamentului, pentru depistarea precoce a carcinomului cutanat cu celule scuamoase sau a oricăror alte leziuni cutanate*

*• consult oftalmologic şi monitorizare dacă în timpul tratamentului se constată tulburări de vedere, fotofobie şi dureri la nivelul ochilor*

*• în cazul unui episod de pancreatită, la reluarea tratamentului cu dabrafenib, pacienţii trebuie, ulterior, monitorizaţi (amilaza şi lipaza serică)*

*• monitorizarea suplimentară a INR la pacienţii care primesc tratament cu dabrafenib şi warfarină*

*• monitorizarea suplimentară a digoxinei, când digoxina (substrat transportor) este utilizată concomitent cu dabrafenib inclusiv la întreruperea tratamentului cu dabrafenib.*

***VI. Criterii de întrerupere a tratamentului***

*• Decesul pacientului*

*• Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice)*

*• Toxicităţi inacceptabile (de exemplu uveita care nu răspunde la terapia locală oftalmică, creatinină > 1,5 x LSN) (la latitudinea medicului curant)*

*• Temperatura este >/= 38,5°C (la latitudinea medicului curant)*

*• Decizia medicului sau a pacientului*

***VII. 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.*

**#M14**

***DCI: ABIRATERONUM***

***I. Indicaţia terapeutică***

*1. tratamentul neoplasmului de prostată metastatic hormono-rezistent (rezistent la castrare), la pacienţi asimptomatici sau cu simptomatologie minimă, după eşecul hormonoterapiei de prima linie (blocada completă - antiandrogeni + analogi GnRH) şi la care chimioterapia nu este încă indicată.*

*2. tratamentul neoplasmului de prostată metastatic hormono-rezistent (rezistent la castrare), la pacienţi cu evoluţia bolii oncologice în timpul sau după administrarea unui protocol de chimioterapie pe baza pe docetaxel.*

***II. Criterii de includere în tratament***

*- adenocarcinom metastatic al prostatei, confirmat histopatologic;*

*- boală progresivă în timpul sau după finalizarea tratamentului hormonal (pentru indicaţia 1), respectiv în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel (pentru indicaţia 2), definită astfel:*

*a. criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creşteri consecutive ale valorii PSA şi/sau*

*b. boală progresivă evidentă imagistic la nivelul ţesutului moale sau osos, cu sau fără progresie pe baza creşterii PSA;*

*- deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puţin (</= 2.0 nmol per litru);*

*- funcţii medulară hematoformatoare, hepatică şi renală adecvate, inclusiv nivel de minimum 3 g/dl pentru albumină serică.*

***III. Criterii de excludere***

*- Afecţiuni cardio-vasculare semnificative: infarctul miocardic sau evenimentele trombotice arteriale în ultimele 6 luni, angina pectorală severă sau instabilă, sau insuficienţa cardiacă clasa III sau IV conform New York Heart Association (NYHA) sau cu valori ale fracţiei de ejecţie cardiacă scăzută semnificativ.*

*- valori ale transaminazelor mai mari de 2,5 ori limita superioară a valorilor normale (iar pentru pacienţii care prezintă determinări secundare hepatice, mai mari de 5 ori faţă de limita superioară a valorilor normale);*

*- insuficienţă hepatică severă, insuficienţă renală severă;*

*- hepatită virală activă sau simptomatică;*

*- hipertensiune arterială necontrolabilă;*

*- istoric de disfuncţie adrenală sau hipofizară;*

*- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

***IV. Tratament***

***Doze***

*- Doza recomandată este de 1.000 mg ca doză unică zilnică (patru comprimate de 250 mg).*

*- Se asociază doze mici de prednison sau prednisolon - 10 mg pe zi.*

*- Castrarea medicală cu analogi LHRH trebuie continuată în timpul tratamentului cu abirateronum.*

*- NU se administrează cu alimente (prezenţa acestora creşte expunerea sistemică la abirateron).*

*- Se administrează la cel puţin două ore după masă şi nu trebuie consumate alimente cel puţin o oră după administrarea tratamentului.*

*- Comprimatele se înghit întregi, cu apă.*

*- Doza omisă nu se reia, tratamentul continuă în ziua următoare, cu doza uzuală zilnică.*

*- Întreruperea corticoterapiei trebuie efectuată lent, scăzând doza progresiv: dacă tratamentul cu abirateronum este continuat după întreruperea administrării corticosteroizilor, pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia simptomelor de exces de mineralocorticoizi.*

*- În cazul unor situaţii de stres neobişnuit, poate fi indicată creşterea dozei de corticosteroizi înainte, în timpul şi după situaţia stresantă.*

***V. Monitorizarea tratamentului:***

*Înainte de iniţierea tratamentului:*

*- hemoleucogramă cu formulă leucocitară;*

*- transaminaze serice (GOT, GPT);*

*- alte analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; ionogramă serică - potasiu, sodiu, clor, calciu, magneziu; proteine serice; fosfatază alcalină etc.);*

*- PSA;*

*- examen sumar de urină;*

*- evaluare cardiologică (inclusiv EKG şi ecocardiografie);*

*- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen şi pelvis, RMN, scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni).*

*Periodic:*

*- transaminazele serice;*

*- tensiunea arterială;*

*- potasemia serică (ionogramă serică);*

*- evaluarea retenţiei hidrosaline (efect secundar de tip mineralocorticoid);*

*- glicemia serică;*

*- testosteron (doar pentru pacienţii aflaţi în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castraţi chirurgical);*

*- PSA;*

*- evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen şi pelvis, RMN);*

*- scintigrafie osoasă;*

*- evaluare clinică a funcţiei cardiace.*

***VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Abirateronum***

*a) cel puţin 2 din cele 3 criterii de progresie:*

***Progresie radiologică****, pe baza examenului CT sau RMN sau a scintigrafiei osoase*

*• apariţia a minimum 2 leziuni noi, osoase;*

*• progresia la nivelul ganglionilor limfatici/alte leziuni de părţi moi va fi în conformitate cu criteriile RECIST modificate pentru adenopatii - care trebuia să aibă minimum 15 mm în axul scurt pentru a putea fi considerată leziune-ţintă (măsurabilă); trebuie dovedită o creştere cu minimum 20% a sumei diametrelor scurte (dar nu în primele 12 săptămâni de la iniţierea tratamentului) sau apariţia unor leziuni noi;*

***Progresie clinică*** *(simptomatologie evidentă care atestă evoluţia bolii): fractură pe os patologic, creşterea intensităţii durerii (creşterea dozei de opioid sau obiectivarea printr-o scală numerică: VPI, BPI-SF etc.), compresiune medulară, necesitatea iradierii paleative sau a tratamentului chirurgical paleativ pentru metastaze osoase, necesitatea creşterii dozei de corticoterapie pentru combaterea efectelor toxice etc.*

***Progresia valorii PSA:*** *creştere confirmată cu 25% faţă de valoarea iniţială a pacientului*

*b) efecte secundare (toxice) nerecuperate (temporar/definitiv la latitudinea medicului curant):*

*- reducerea funcţiei cardiace, semnificativă din punct de vedere clinic*

*- creşterea transaminazelor GPT sau GOT de >/= 5 ori valoarea superioară a normalului*

*- dezvoltarea toxicităţii de Grad >/= 3 inclusiv hipertensiune arterială, hipopotasemie, edeme şi alte toxicităţi de tip non-mineralocorticoid;*

*c) decizia medicului;*

*d) dorinţa pacientului de a întrerupe tratamentul.*

***VII. 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.*

**#M11**

***DCI: OMALIZUMABUM***

***Indicaţii terapeutice:***

*Astmul alergic sever refractar insuficient controlat cu doze mari de corticosteroid inhalator în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acţiune, cu nivele de IgE serice totale în intervalul acceptat.*

***Diagnostic:***

*Diagnostic de astm conform Ghidului român de management al astmului (posibil în antecedente) prin simptome astmatice şi minim unul dintre:*

*1. creşterea VEMS postbronhodilatator (20 - 30 min. după 400 mcg de salbutamol inhalator) cu minimum 12% şi minimum 200 mL (ideal 400 mL);*

*2. variabilitatea PEF de minimum 20% în minimum 3 zile din 7 pe o durată de minimum 2 săptămâni;*

*3. hiperreactivitate bronşică la metacolină (PC20 < 8 mg/mL)*

***Criterii de includere:***

*1. vârsta peste 18 ani (pentru 12 - 18 ani recomandările sunt similare; pentru 6 - 11 ani - protocol pediatrie; nu este indicat sub 6 ani);*

*2. diagnostic de astm documentat de minimum 1 an;*

*3. alergie IgE mediată confirmată prin istoric (consult alergologic) şi una din (inclusiv în antecedente):*

*a) test cutanat prick pozitiv la minimum un aeroalergen peren;*

*b) IgE specifice prezente la minimum un aeroalergen peren (peste nivelul prag indicat de laborator);*

*4. management al astmului optimizat într-un centru de referinţă în astm sever cu durată de urmărire de minimum 6 luni, care să includă:*

*a) tratament cu corticosteroizi inhalatori în doză de minimum 1.000 mcg fluticazonă propionat sau echivalent\*1) în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acţiune timp de minimum 6 luni (tehnică inhalatorie şi aderenţă la tratament);*

*b) asociere cu sau eşec documentat al asocierii cu antileucotrienă sau teofilină retard;*

*c) excluderea altor boli care pot mima astmul sever (diskinezia de corzi vocale, poliangeită granulomatoasă eozinofilică - sindromul Churg-Strauss, aspergiloză bronhopulmonară alergică, BPOC etc.);*

*d) managementul corect al comorbidităţilor (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice etc.) sau altor condiţii (fumatul de ţigarete);*

*------------*

*\*1) Beclometazonă dipropionat CFC/HFA non-fină 2.000 mcg, Budesonid 1.600 mcg (1.320 mcg ex-valvă), Beclometazonă dipropionat HFA ultra-fină 1.000 mg, Mometazonă furoat 800 mcg, Ciclesonid 640 mcg.*

*5. lipsa de control al astmului definită printr-una din (în condiţiile îndeplinirii criteriului 4.a. de mai sus):*

*a) tratament cronic cu corticosteroid oral (echivalent prednison 10 mg/zi sau mai mult timp de minimum 6 luni);*

*b) minimum 4 exacerbări severe în ultimul an care au necesitat cure de corticosteroid oral cu durată de minimum 4 zile fiecare, documentate prin spitalizare continuă sau de zi sau prezentare la UPU/cameră de gardă*

***Criterii de excludere:***

*1. intoleranţă la omalizumab sau la unul din excipienţi;*

*2. fumător activ sau ex-fumător de mai puţin de 3 luni;*

*3. o boală alternativă (vezi 4.c.);*

*4. infecţie respiratorie recentă (< 1 lună);*

*5. sarcină sau alăptare;*

*6. necomplianţă*

***Tratament:***

***Doze:*** *Omalizumab se administrează prin injecţie subcutanată la 2 sau 4 săptămâni interval în funcţie de doza necesară. Doza maximă ce poate fi administrată odată este de 600 mg, ca urmare pentru cei care necesită doze cuprinse între 750 - 1.200 mg pe 4 săptămâni, se administrează jumătate (i.e. 375 - 600 mg) la fiecare 2 săptămâni. Doza administrată şi intervalul în funcţie de masa corporală şi de nivelul IgE serice totale sunt figurate în tabel.*

***Durata:*** *Omalizumab se administrează iniţial pe o durată de 16 săptămâni, urmată de o evaluare de către medicul curant pentru a stabili efectul tratamentului asupra controlului astmului (vezi monitorizare). În cazul unui efect favorabil, tratamentul se administrează indefinit, cu reevaluarea anuală a efectului şi continuarea tratamentului la cei cu efect favorabil.*

***Monitorizarea tratamentului:***

*Evaluarea pacientului după 16 săptămâni de tratament printr-o evaluare globală a medicului specialist care se bazează pe (şi se justifică prin) compararea următorilor parametrii cu valorile preexistente tratamentului cu omalizumab:*

*- controlul astmului printr-un chestionar ACT sau ACQ;*

*- frecvenţa exacerbărilor (ce include spitalizări de urgenţă, prezentări la camera de gardă, tratamente cu corticosteroizi sistemici);*

*- spirometrii seriate (la fiecare 4 săptămâni imediat înaintea administrării medicaţiei, inclusiv omalizumab);*

*- monitorizarea PEF (este recomandată monitorizarea PEF minim matinală, minimum 80% din zile);*

*Pe baza acestor parametri medicul specialist curant va clasifica răspunsul la tratament ca:*

*- excelent (control complet al astmului);*

*- bun (ameliorare marcată a astmului);*

*- moderat (ameliorare evidentă, dar limitată a astmului);*

*- slab (fără o modificare evidentă în controlul astmului);*

*- agravare (a astmului).*

*- Tratamentul va fi continuat numai pentru pacienţii cu răspuns excelent sau bun al astmului la 16 săptămâni de administrare de omalizumab.*

*Pentru pacienţii care vor continua tratamentul peste 16 săptămâni evaluarea va fi anuală după aceleaşi criterii ca mai sus, cu decizia de a continua tratamentul în cazul în care se menţine efectul favorabil iniţial.*

***Oprirea tratamentului cu Omalizumab***

*a) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Omalizumab, contrar indicaţiei medicale;*

*b) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Omalizumab în cazul intoleranţei la tratament sau efectului insuficient sau absent*

***Contraindicaţii***

*- hipersensibilitate la omalizumab sau la unul din excipienţi;*

*- sarcină, datorită efectelor incerte asupra fătului; astfel la femeile aflate la vârstă fertilă se recomandă folosirea unei metode de contracepţie cu index Pearl < 1;*

*- alăptare*

***Prescriptori***

*Medicamentul poate fi prescris de către medicii din specialităţile pneumologie, pediatrie, alergologie şi imunologie clinică calificaţi în diagnosticarea şi tratamentul astmului bronşic sever persistent. Administrarea medicamentului se face sub supraveghere medicală.*

*Tabel. Doze folosite în funcţie de masa corporală şi de nivelul IgE serice totale determinate anterior începerii tratamentului:*

*- caractere bold pe fond gri deschis - doza odată la 4 săptămâni;*

*- caractere normale pe fond alb - doza odată la 2 săptămâni;*

*- fond gri închis - nu se administrează.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| IgE serice totale iniţiale |> 40 -|> 50 -|> 60 -|> 70 -|> 80 -|> 90 -|> 125 -|*

*| (UI/mL) |50 kg |60 kg |70 kg |80 kg |90 kg |125 kg|150 kg |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|*

*| >/= 30 - 100 | # | # | # | # | # | # | # |*

*| |* ***150*** *|* ***150*** *|* ***150*** *|* ***150*** *|* ***150*** *|* ***300*** *|* ***300*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|*

*| > 100 - 200 | # | # | # | # | # | # | # |*

*| |* ***300*** *|* ***300*** *|* ***300*** *|* ***300*** *|* ***300*** *|* ***450*** *|* ***600*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|*

*| > 200 - 300 | # | # | # | # | # | # | |*

*| |* ***300*** *|* ***300*** *|* ***450*** *|* ***450*** *|* ***450*** *|* ***600*** *| 375 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|*

*| > 300 - 400 | # | # | # | # | # | | |*

*| |* ***450*** *|* ***450*** *|* ***450*** *|* ***600*** *|* ***600*** *| 450 | 525 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|*

*| > 400 - 500 | # | # | # | | | | |*

*| |* ***450*** *|* ***600*** *|* ***600*** *| 375 | 375 | 525 | 600 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|*

*| > 500 - 600 | # | # | | | | | \* |*

*| |* ***600*** *|* ***600*** *| 375 | 450 | 450 | 600 | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|*

*| > 600 - 700 | # | | | | | \* | \* |*

*| |* ***600*** *| 375 | 450 | 450 | 525 | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|*

*| > 700 - 800 | | | | | | \* | \* |*

*| | 375 | 450 | 450 | 525 | 600 | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|*

*| > 800 - 900 | | | | | \* | \* | \* |*

*| | 375 | 450 | 525 | 600 | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|*

*| > 900 - 1.000 | | | | \* | \* | \* | \* |*

*| | 450 | 525 | 600 | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|*

*| > 1.000 - 1.100 | | | \* | \* | \* | \* | \* |*

*| | 450 | 600 | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|*

*| > 1.100 - 1.200 | | | \* | \* | \* | \* | \* |*

*| | 525 | 600 | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|*

*| > 1.200 - 1.300 | | \* | \* | \* | \* | \* | \* |*

*| | 525 | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|*

*| > 1.300 - 1.500 | | \* | \* | \* | \* | \* | \* |*

*| | 600 | | | | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|*

*Câmpurile aferente casetelor gri deschis au fost marcate cu #.*

*Câmpurile aferente casetelor gri închis au fost marcate cu \*.*

**#M13**

***DCI: VILDAGLIPTINUM***

*I. Criterii de includere în tratamentul specific:*

*VILDAGLIPTINUM este indicată la pacienţii adulţi cu vârsta de 18 ani şi peste, diagnosticaţi cu diabet zaharat tip 2 în vederea ameliorării controlului glicemic.*

*1. Ca dublă terapie în asociere cu metformin, atunci când monoterapia cu metformin, pentru pacienţii cu control glicemic insuficient în pofida administrării dozei maxime tolerate de metformină în monoterapie,*

*2. Ca dublă terapie în asociere cu o sulfoniluree, pentru pacienţii cu control glicemic insuficient în pofida administrării dozei maxime tolerate de sulfoniluree, şi pentru care tratamentul cu metformina este nerecomandabil din cauza contraindicaţiilor sau intoleranţei,*

*3. Ca triplă terapie în asociere cu o sulfoniluree şi metformina - când exerciţiile fizice împreună cu tratamentul dual cu aceste medicamente nu asigură un control glicemic adecvat.*

*II. Doze şi mod de administrare*

*În condiţiile asocierii cu Metformina: doza recomandată de Vildagliptin este de 100 mg administrată de două ori pe zi: 50 mg dimineaţa şi 50 mg seara.*

*În condiţiile asocierii cu o sulfoniluree doza este de 50 mg/zi administrată dimineaţa.*

*Atunci când se utilizează în asociere cu o sulfoniluree, poate fi avută în vedere o doză mai mică de sulfoniluree pentru a reduce riscul apariţiei hipoglicemiei.*

*În cazul în care se omite o doză de Vildagliptin, aceasta trebuie administrată imediat ce pacientul îşi aminteşte. Nu trebuie administrată o doză dublă în aceeaşi zi.*

*Vildagliptin poate fi administrat împreună cu sau fără alimente*

*Informaţii suplimentare privind populaţiile speciale*

*Vârstnici (>/= 65 ani)*

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici*

*Insuficienţă renală*

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance-ul creatininei >/= 50 ml/min). La pacienţii cu insuficienţă renală moderată sau severă sau cu boală renală în stadiu terminal (BRST), doza recomandată de Vildagliptin este de 50 mg administrată o dată pe zi*

*Insuficienţă hepatică*

*Vildagliptin nu trebuie utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică, inclusiv la pacienţii cu valori pre-tratament ale alaninaminotransferazei (ALT) sau aspartataminotransferazei (AST) > 3 x limita superioară a valorii normale (LSVN)*

*III. Monitorizarea tratamentului*

*- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor 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 DDP-4.*

*V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare*

*Insuficienţă hepatică*

*Vildagliptin nu trebuie utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică, inclusiv la pacienţii cu valori pre-tratament ale ALT sau AST > 3 x LSVN.*

*Testele funcţiei hepatice trebuie efectuate înainte de iniţierea tratamentului cu Vildagliptin pentru a cunoaşte valorile iniţiale ale pacienţilor. În timpul tratamentului cu Vildagliptin funcţia hepatică trebuie monitorizată la intervale de trei luni în primul an şi periodic după aceea. Pacienţii care dezvoltă valori crescute ale transaminazelor trebuie monitorizaţi printr-o a doua evaluare a funcţiei hepatice pentru a confirma rezultatul şi trebuie urmăriţi ulterior prin teste frecvente ale funcţiei hepatice până la revenirea la normal a valorilor crescute. În cazul în care persistă o creştere a valorilor AST sau ALT de 3 x LSVN sau mai mare, se recomandă întreruperea tratamentului cu Vildagliptin.*

*Pacienţii care dezvoltă icter sau alte semne sugestive de disfuncţie hepatică trebuie să întrerupă administrarea Vildagliptin.*

*După renunţarea la tratamentul cu Vildagliptin şi normalizarea valorilor testelor funcţiei hepatice, tratamentul cu Vildagliptin nu trebuie reiniţiat.*

*Insuficienţă cardiacă*

*Nu există experienţă privind utilizarea vildagliptin în cadrul studiilor clinice la pacienţi cu clasa funcţională NYHA IV şi, prin urmare, nu se recomandă utilizarea la aceşti pacienţi.*

*Pancreatită acută*

*Administrarea vildagliptin a fost asociată cu riscul apariţiei pancreatitei acute. Pacienţii trebuie informaţi cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute.*

*Dacă se suspectează pancreatita, tratamentul cu tratamentul cu vildagliptin trebuie întrerupt; dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, tratamentul cu vildagliptin nu trebuie reluat. Trebuie acordată atenţie pacienţilor cu antecedente de pancreatită acută.*

*Hipoglicemie*

*La pacienţii cărora li se administrează vildagliptină în asociere cu o sulfoniluree poate exista riscul apariţiei hipoglicemiei. Prin urmare, poate fi avută în vedere o doză mai mică de sulfoniluree pentru a reduce riscul apariţiei hipoglicemiei.*

*Boli cutanate*

*Au existat raportări după punerea pe piaţă privind apariţia leziunilor cutanate buloase şi exfoliative. Astfel, în conduita de îngrijire a pacientului cu diabet zaharat, se recomandă menţinerea monitorizării bolilor cutanate, cum sunt pustulele sau ulceraţia.*

*Generale:*

*Vildagliptin nu trebuie utilizat la pacienţi cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.*

*Administrarea concomitentă cu inhibitori ai ECA.*

*Poate apărea un risc crescut de apariţie a angioedemului la pacienţii care utilizează concomitent inhibitori ai ECA.*

*VI. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu vildagliptin va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.*

**#M14**

*VII. Prescriptori: Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

**#M13**

***DCI: LIXISENATIDUM***

*I. Criterii de includere în tratamentul specific:*

*A. Lixisenatida este indicată la adulţi pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 în asociere cu medicamente hipoglicemiante, administrate pe cale orală, şi/sau cu insulină bazală, în vederea obţinerii controlului glicemic atunci când acestea, împreună cu dieta şi exerciţiul fizic, nu asigură un control adecvat al glicemiei.*

*1. În terapia dublă în asociere cu:*

*- metformina, la pacienţii cu glicemia insuficient controlată, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în doza maximă tolerată (valoarea HbA1c > 7%)*

*- un derivat de sulfoniluree la pacienţii care prezintă intoleranţa la metformină sau pentru care metformina este contraindicată, glicemia fiind insuficient controlată deşi măsurile de respectare a stilului de viaţă şi administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doza maximă tolerată au fost aplicate de cel puţin 3 luni. (valoarea HbA1c > 7%).*

*2. În terapia triplă*

*- la pacienţi cu DZ tip 2 la care, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în asociere cu derivaţi de sulfoniluree, în doze maxime tolerate, valoarea HbA1c > 7%.*

*B. Lixisenatida 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.*

*II. Doze şi mod de administrare*

*Doze*

*Doza iniţială: schema de tratament se începe cu o doză de 10 µg Lixisenatida, administrată o dată pe zi, timp de 14 zile.*

*Doza de întreţinere: în ziua 15, se începe administrarea unei doze fixe de întreţinere a 20 µg Lixisenatida, o dată pe zi. Lixisenatida 20 µg soluţie injectabilă este disponibil pentru doza de întreţinere.*

*Mod de administrare: Lixisenatida se administrează o dată pe zi, în timpul orei de dinaintea oricărei mese a zilei. Este preferabil ca injecţia prandială de Lixisenatida să se administreze înainte de aceeaşi masă, în fiecare zi, după ce s-a ales cea mai convenabilă masă. Dacă se omite administrarea unei doze de Lixisenatida, aceasta trebuie injectată în timpul orei de dinaintea următoarei mese.*

*Atunci când Lixisenatida este adăugată tratamentului existent cu metformină, doza curentă de metformină se poate administra în continuare nemodificată.*

*Atunci când Lixisenatida este adăugată tratamentului existent cu o sulfoniluree sau cu o insulină bazală, poate fi avută în vedere scăderea dozei de sulfoniluree sau de insulină bazală, pentru a reduce riscul de hipoglicemie. Lixisenatida nu trebuie administrată în asociere cu insulină bazală şi o sulfoniluree, din cauza riscului crescut de hipoglicemie.*

*Utilizarea Lixisenatidei nu necesită monitorizare specifică a glicemiei. Cu toate acestea, atunci când se utilizează în asociere cu o sulfoniluree sau cu o insulină bazală, pot deveni necesare monitorizarea glicemiei sau auto-monitorizarea glicemiei, pentru a ajusta dozele de sulfoniluree sau de insulină bazală.*

*Lixisenatida trebuie injectată subcutanat, la nivelul coapsei, abdomenului sau în regiunea superioară a braţului.*

*Lixisenatida nu trebuie administrată intravenos sau intramuscular.*

*III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice*

*1. Pacientul va fi monitorizat. Eficienţa terapiei trebuie probată la intervale regulate de 1 - 3 luni.*

*2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a-jeun şi postprandială şi a HbA1c.*

*3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic - valorile glicemiei bazale, postprandiale şi HbA1C% şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse. La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.*

*IV. Contraindicaţii*

*1. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

*2. LIXISENATIDA nu trebuie utilizat la pacienţii cu diabet zaharat tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.*

*V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare*

*1. Pancreatită acută*

*Utilizarea agoniştilor receptorilor pentru peptidul-1 asemănător glucagonului (glucagon like peptide 1-GLP-1) a fost asociată cu un risc de apariţie a pancreatitei acute. Pacienţii trebuie informaţi despre simptomele caracteristice ale pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. În cazul în care este suspectată pancreatita, trebuie întrerupt tratamentul cu lixisenatidă; dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, nu trebuie reînceput tratamentul cu lixisenatidă. Este necesară prudenţă la pacienţii cu antecedente de pancreatită.*

*2. Afecţiuni gastro-intestinale severe*

*Utilizarea agoniştilor receptorilor GLP-1 se poate asocia cu reacţii adverse gastrointestinale. Lixisenatida nu a fost studiată la pacienţii cu afecţiuni gastro-intestinale severe, inclusiv gastropareză severă şi, prin urmare, nu este recomandată utilizarea lixisenatidei la această grupă de pacienţi.*

*3. Insuficienţă renală*

*Nu este recomandată utilizarea la pacienţii cu insuficienţă renală severă clearance-ul creatininei sub 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal.*

*4. Hipoglicemie*

*Pacienţii trataţi cu Lixisenatidă împreună cu o sulfoniluree sau cu o insulină bazală pot prezenta un risc crescut de hipoglicemie. Poate fi avută în vedere scăderea dozei de sulfoniluree sau a celei de insulină bazală, pentru a reduce riscul de hipoglicemie. Lixisenatida nu trebuie administrată în asociere cu insulină bazală şi o sulfoniluree - împreună, din cauza riscului crescut de hipoglicemie.*

*5. Asocieri cu alte medicamente*

*Întârzierea golirii gastrice, determinată de lixisenatidă, poate reduce viteza de absorbţie a medicamentelor administrate pe cale orală. Lixisenatida trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii trataţi cu medicamente administrate pe cale orală care necesită o absorbţie gastro-intestinală rapidă, care necesită supraveghere clinică atentă sau au un indice terapeutic îngust.*

*6. Grupe de pacienţi care nu au fost incluse în studii*

*Lixisenatida nu a fost studiată în asociere cu inhibitori ai dipeptidilpeptidazei 4 (DPP-4).*

*7. Deshidratare*

*Pacienţii trataţi cu lixisenatidă trebuie sfătuiţi cu privire la riscul potenţial de deshidratare, ca urmare a reacţiilor adverse gastro-intestinale şi trebuie luate măsuri de precauţie pentru a se evita depleţia de lichide.*

*8. Fertilitatea, sarcina şi alăptarea*

*La femeile aflate la vârsta fertilă lixisenatida nu este recomandată dacă nu se utilizează măsuri de contracepţie.*

*Sarcina*

*Lixisenatida nu trebuie utilizată în timpul sarcinii. În locul acesteia se recomandă utilizarea insulinei. Tratamentul cu lixisenatidă trebuie întrerupt dacă o pacientă doreşte să rămână gravidă sau dacă rămâne gravidă.*

*Alăptarea*

*Nu se cunoaşte dacă lixisenatida se excretă în laptele uman. Lixisenatida nu trebuie utilizată în timpul alăptării.*

*Fertilitatea*

*Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe asupra fertilităţii.*

*9. Pacienţi cu insuficienţă hepatică - La pacienţii cu insuficienţă hepatică nu este necesară ajustarea dozajului LIXISENATIDA, deoarece lixisenatida este eliminată în principal pe cale renală; nu se anticipează ca afectarea funcţiei hepatice să influenţeze farmacocinetica lixisenatidei.*

*10. Copii şi adolescenţi - Nu există experienţă la copii şi la adolescenţi sub 18 ani.*

*11. Hipoglicemia*

*VI. Reacţii adverse*

*1. Hipoglicemie*

*2. Tulburări gastro-intestinale*

*3. Reacţii la nivelul locului de injectare*

*4. Reacţii alergice*

*Cele mai multe dintre aceste reacţii adverse raportate (cum sunt reacţiile anafilactice, angioedemul şi urticaria) au fost uşoare în severitate.*

*5. Frecvenţa cardiacă*

*A fost observată o creştere tranzitorie a frecvenţei cardiace după administrarea a 20 g lixisenatidă. La pacienţii trataţi cu lixisenatidă au fost raportate aritmii cardiace, în special tahicardie şi palpitaţii.*

*Supradozaj*

*În caz de supradozaj, trebuie iniţiat un tratament de susţinere adecvat, în funcţie de semnele şi simptomele clinice ale pacientului (creştere a incidenţei tulburărilor gastro-intestinale), iar doza de lixisenatidă trebuie redusă la doza prescrisă.*

*VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.*

**#M14**

*VIII. Prescriptori: Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

**#M13**

***DCI: RIVAROXABANUM***

*I. Indicaţii (doar pentru concentraţia de 10 mg)*

*Prevenirea tromboemboliei venoase (TVP) la pacienţii adulţi care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de elecţie pentru substituţia genunchiului (proteză totală a genunchiului). Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 638 (conform clasificării internaţionale a maladiilor, revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)*

*Prevenirea tromboemboliei venoase (TVP) la pacienţii adulţi care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de elecţie pentru substituţia şoldului (proteză totală a şoldului). Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 633 (conform clasificării internaţionale a maladiilor, revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)*

*II. Criterii de includere*

*Toţi pacienţii care sunt eligibili a suferi o artroplastie de genunchi sau sold şi care nu se încadrează în vreunul dintre criteriile de excludere ce urmează a fi menţionate.*

*III. Criterii de excludere*

*• Insuficienţa renală cu clearance la creatinină mai mic de 15 ml/minut*

*• Insuficienţa hepatică cu ciroză Child-Pugh B şi C, afecţiuni hepatice asociate cu coagulopatie şi risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic*

*• Copii 0 - 18 ani*

*• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi. Xarelto conţine lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intolerant la galactoză, deficit de lactază (Lapp), sau sindrom de malabsorbţie la lactoză - galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament*

*• Hemoragie activă, semnificativă clinic*

*• Pacienţi ce primesc tratament sistemic concomitent cu antimicotice azolice (ketoconazol, intraconazol, voriconazol, posaconazol) sau inhibitori ai proteazei HIV (ritonavir)*

*• Pacienţii cu fracturi de şold*

*• Pacienţi sub tratament cu dronedonă, rifampicină*

*• Alăptare*

*• Sarcină*

*• Conducere vehicule şi folosirea utilajelor la cei care prezintă sincope şi ameţeli la tratamentul cu Xarelto*

*• Leziune sau situaţie considerată a avea un risc semnificativ de sângerare majoră. Aceasta poate include ulceraţia gastro-intestinală curentă sau recentă, prezenţa neoplasmelor cu risc crescut de sângerare, leziune recentă la nivelul creierului sau măduvei vertebrale, intervenţie chirurgicală oftalmică recentă, cerebrală sau vertebrală, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformaţii arterio-venoase, anevrism vascular sau anormalităţi vasculare cerebrale sau intraspinale majore.*

*• Pacienţi trataţi concomitent cu orice alte anticoagulante de exemplu, heparina nefracţionată, heparina cu greutate moleculară mică (enoxaparina, dalteparina etc.), derivate de haprina (fondaparina etc.), anticoagulante orale (warfarina, dabigatran etixilat, apixaban etc.) exceptând situaţiile de schimbare a tratamentului la sau de la rivaroxaban, sau când heparina nefracţionată este administrată la dozele necesare pentru a menţine deschis un cateter venos central sau arterial.*

*IV. Tratament*

*Doza*

*Doza recomandată este de 10 mg rivaroxaban administrate pe cale orală, o dată pe zi. Doza iniţială trebuie administrată la 6 - 10 ore după intervenţia chirurgicală, cu condiţia ca hemostaza să fie restabilită.*

*Pentru pacienţii supuşi la o intervenţie chirurgicală pentru substituţia şoldului se recomandă ca durata tratamentului să fie de 5 săptămâni. Pentru pacienţii supuşi unei intervenţii chirurgicale pentru substituţia genunchiului se recomandă ca durata tratamentului să fie de 2 săptămâni.*

*Pe toată perioada tratamentului nu este necesară monitorizarea INR-ului.*

*Criterii de oprire a tratamentului*

*• Sângerare gingivală, hemoragie la nivelul tractului gastrointestinal (incluzând hemoragie rectală), cu determinarea unei anemii posthemoragice, dureri gastro-intestinale şi abdominale, dispepsie, greaţă, constipaţie, diaree, vărsături*

*• Reacţie alergică, dermatită alergică, prurit inclusive generalizat*

*• Hemoragie cerebral şi intracraniană, sincopă*

*• Tahicardie*

*• Hemoragie oculară*

*• Sindrom de compartiment secundar hemoragiei*

*• Creşterea valorilor transaminazelor*

*• Hemoragie la nivelul tractului uro-genital (inclusiv hematurie şi menoragie), insuficienţă renală (incluzând creşterea creatininei şi ureii serice)*

*V. Prescriptori*

*Medici din specialitatea ortopedie-traumatologie*

**#M13**

***DCI: ROSUVASTATINUM + EZETIMIBUM***

*I. Definiţie - Dislipidemie*

*II. Criterii de includere: tratamentul hipercolesterolemiei (exceptând hipercolesterolemia heterozigotă familială) la adulţii:*

*• care nu sunt controlaţi în mod adecvat cu rosuvastatină în monoterapie; sau*

*• ca terapie de substituţie la pacienţii controlaţi în mod adecvat cu substanţele individuale administrate concomitent, la aceleaşi concentraţii ca şi în combinaţia în doză fixă, dar administrate separat.*

*III. Criterii de excludere:*

*Contraindicaţii:*

*- la pacienţii cu hipersensibilitate la substanţele active (rosuvastatină, ezetimib) sau la oricare dintre excipienţi*

*- la pacienţii cu afecţiuni hepatice active, incluzând pe cei cu creşteri inexplicabile, persistente ale valorilor plasmatice ale transaminazelor şi în cazul oricărei creşteri a valorilor plasmatice ale transaminazelor de peste 3 ori limita superioară a normalului (LSN)*

*- în timpul sarcinii şi alăptării, precum şi la femei aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri adecvate de contracepţie*

*- la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)*

*- la pacienţii cu miopatie*

*- la pacienţii trataţi concomitent cu ciclosporină.*

*IV. Tratament*

*- Pacientul trebuie să urmeze un regim alimentar hipolipemiant adecvat, iar acesta trebuie continuat pe durata tratamentului.*

*- Tratamentul cu combinaţia în doză fixă trebuie iniţiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau amândouă monocomponentele. Tratamentul trebuie stabilit individual în concordanţă cu nivelul ţintă de lipide, cu scopul recomandat al tratamentului şi cu răspunsul clinic al pacientului. În stabilirea dozei trebuie să se ţină cont de riscul potenţial al reacţiilor adverse. Dacă este necesară ajustarea dozei aceasta trebuie să se facă după 4 săptămâni de tratament. Doza zilnică recomandată este de 1 capsulă, cu sau fără alimente*

*- Trebuie administrat fie cu cel puţin 2 ore înainte, fie cu mai mult de 4 ore după utilizarea unui chelator de acizi biliari.*

*- Copii şi adolescenţi: Siguranţa şi eficacitatea la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.*

*- Utilizarea la pacienţii vârstnici: La pacienţii cu vârsta peste 70 ani, se recomandă administrarea unei doze iniţiale de 5 mg. Combinaţia în doză fixă nu este indicată ca tratament de primă intenţie. Tratamentul cu combinaţia în doză fixă trebuie iniţiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau a celor două monocomponente.*

*- Administrarea la pacienţii cu insuficienţă renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. La pacienţii cu insuficienţă renală moderată (clearance creatinină < 60 ml/min), doza iniţială recomandată este de rosuvastatină 5 mg. Combinaţia în doză fixă nu este indicată ca tratament de primă intenţie. Tratamentul cu combinaţia în doză fixă trebuie iniţiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau a celor două monocomponente. La pacienţii cu insuficienţă renală severă este contraindicată administrarea rosuvastatinei, în orice doză.*

*- Administrarea la pacienţii cu insuficienţă hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (scor Child-Pugh 5 - 6). Tratamentul nu este recomandat la pacienţii cu disfuncţie hepatică moderată (scor Child-Pugh 7 - 9) sau severă (scor Child-Pugh > 9). Este contraindicat la pacienţii cu afecţiuni hepatice active*

*- Rasă: La subiecţii asiatici, au fost observate expuneri sistemice crescute. La pacienţii de origine asiatică, este recomandată administrarea unei doze iniţiale de rosuvastatină 5 mg. Combinaţia în doză fixă nu este indicată ca tratament de primă intenţie. Tratamentul cu combinaţia în doză fixă trebuie iniţiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau a celor două monocomponente.*

*- Polimorfisme genetice: Este cunoscut faptul că polimorfismele genetice specifice pot conduce la o creştere a expunerii la rosuvastatină. Pentru pacienţii cunoscuţi ca având astfel de tipuri specifice de polimorfisme, se recomandă o doză minimă zilnică.*

*- Administrarea la pacienţii cu factori predispozanţi pentru miopatie: La pacienţii cu factori predispozanţi pentru miopatie, doza iniţială recomandată este de rosuvastatină 5 mg. Combinaţia în doză fixă nu este indicată ca tratament de primă intenţie. Tratamentul cu combinaţia în doză fixă trebuie iniţiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau a celor două monocomponente.*

*- Tratament concomitent: Rosuvastatina este un substrat al mai multor proteine transportoare (de exemplu, OATP1B1 şi BCRP). Riscul de miopatie (inclusiv rabdomioliză) este crescut în cazul în care este administrat concomitent cu anumite medicamente care pot creşte concentraţia plasmatică a rosuvastatinei din cauza interacţiunilor cu aceste proteine transportoare (de exemplu, ciclosporina şi anumiţi inhibitori de protează ce includ combinaţii de ritonavir cu atazanavir, lopinavir, şi/sau tipranavir).*

*V. Monitorizarea tratamentului*

*Pacienţii trebuie monitorizaţi în scopul evaluării răspunsului şi a eventualelor efecte adverse care pot apărea.*

*VI. Prescriptori*

*Medicii din specialitatea cardiologie, medicină internă, diabet zaharat, medicină de familie.*

**#M13**

***DCI: TERIPARATIDUM***

*I. Criterii de includere în tratamentul cu Teriparatidum*

*Tratamentul cu Teriparatidum poate fi iniţiat şi menţinut pe o perioadă de maxim 24 de luni la:*

*1. Pacienţii cu osteoporoză severă (risc crescut de fractură): femei în postmenopauză, bărbaţi > 50 ani sau cu hipogonadism, care au:*

*- scor T </= -2,5 şi una sau mai multe fracturi de fragilitate*

*2. Pacienţii (femei în postmenopauză, bărbaţi > 50 ani sau cu hipogonadism) cu osteoporoză severă (risc crescut de fractură) la care tratamentul antiresorbtiv este contraindicat, sau necesită a fi întrerupt datorită reacţiilor adverse;*

*3. Pacienţi (femei în postmenopauză, bărbaţi > 50 ani sau cu hipogonadism) cu osteoporoză severă (risc crescut de fractură) în condiţiile lipsei de răspuns la tratament antiresorbtiv:*

*- apariţia unei fracturi de fragilitate în perioada tratamentului sau*

*- pierderea de masă osoasă măsurată prin DXA\* > 8% repetată la >/= 1 an.*

*------------*

*\* examenul DXA trebuie efectuat la acelaşi aparat.*

*4. Pacienţii (femei, bărbaţi) cu osteoporoză asociată tratamentului sistemic cu glucocorticoizi: Prednison >/= 5 mg (sau alţi glucocorticoizi în doze echivalente) pentru o perioadă >/= 3 luni, şi care au:*

*- Scorul T </= -2,5*

*sau*

*- Scor T între -1 şi -2,5 plus una din următoarele:*

*- o fractură de fragilitate*

*sau*

*- minim 3 alţi factori de risc clinic (FRAX) din tabel.*

*5. Pacienţi (femei în postmenopauză, bărbaţi > 50 ani sau cu hipogonadism) cu osteoporoză severă (risc crescut de fractură) care au primit terapie antiresorbtivă minim 5 ani şi care au:*

*- Scor T </= -3*

*sau*

*- Scor T între -2,5 şi -2,9 şi asociază alţi 3 factori de risc din tabel.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Factorii de risc incluşi în | Caracteristici |*

*| calcularea FRAX (WHO) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Vârsta | > 65 ani la femei |*

*| | > 70 ani la bărbaţi |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| IMC | sub 18,5 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Fractură de fragilitate | Fractură spontană sau la traumatisme minime |*

*| (fracturi clinice şi/sau | apărută în perioada de adult, după 50 ani |*

*| fracturi asimptomatice) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Istoric familial de fractură| Fractură de şold la unul dintre părinţi |*

*| de şold | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Fumatul activ | Pacient fumător în prezent |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Artrita reumatoidă | Diagnostic confirmat |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Osteoporoză secundară | Pacientul prezintă o afecţiune asociată cu |*

*| | osteoporoza: diabet zaharat tip |*

*| | (insulinodependent), osteogeneză imperfectă, |*

*| | hipertiroidism vechi, netratat, hipogonadism |*

*| | sau menopauză precoce (< 45 ani), malnutriţie |*

*| | cronică, malabsorbţie, boală hepatică cronică. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Consumul de alcool | Dacă pacientul consumă > 3 unităţi de alcool |*

*| Peste 3 unităţi/zi | zilnic. O unitate de alcool are variaţii minime|*

*| | în diferite ţări, de la 8 - 10 g alcool |*

*| | (echivalentul este un pahar standard de bere |*

*| | (285 ml), o singură măsură de tărie (30 ml), |*

*| | un pahar mediu de vin (120 ml), sau o măsură de|*

*| | aperitiv (60 ml) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Corticoterapie orală cu >/= 5 mg/zi Prednison pentru >/= 3 luni |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*II. Criterii de excludere din tratamentul cu Teriparatidum*

*1. Pacienţi trataţi cu Teriparatidum pe durata de 24 luni; se utilizează o singură dată în viaţă.*

*2. Lipsa de răspuns la tratamentul cu Teriparatidum definită prin:*

*- apariţia unei fracturi de fragilitate după minim 12 luni de la iniţierea tratamentului;*

*- scăderea scorului T faţă de valoarea iniţială (la acelaşi aparat, în acelaşi loc) măsurat la minim 12 luni de la iniţierea terapiei.*

*3. Pacienţi non-complianţi la tratament cu Teriparatidum (discontinuităţi ale terapiei)*

*4. Pacienţi cu contraindicaţii conform rezumatului caracteristicilor produsului (RCP), respectiv:*

*- copii şi adolescenţi (cu vârsta sub 18 ani) sau la adulţi tineri cu cartilaje epifizare deschise;*

*- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;*

*- sarcina şi alăptarea;*

*- hipercalcemie preexistentă;*

*- hiperparatiroidismul;*

*- insuficienţă renală severă;*

*- boli osoase metabolice (incluzând hiperparatiroidismul şi boala osoasă Paget), altele decât osteoporoza primară sau osteoporoza indusă de tratamentul cu glucocorticoizi;*

*- creşteri inexplicabile ale fosfatazei alcaline;*

*- radioterapie scheletală anterioară sau radioterapie prin implant;*

*- pacienţii cu tumori maligne osoase sau metastaze osoase.*

*III. Medici prescriptori pentru tratamentul cu medicamente corespunzătoare DCI Teriparatidum*

*Medici cu specialitatea endocrinologie.*

*IV. Alte recomandări:*

*- Pentru iniţierea terapiei, medicul curant trebuie să corecteze deficitul de vitamina D posibil asociat;*

*- Programe de educare a populaţiei privind boala, importanţa terapiei, costurilor şi necesităţii complianţei etc.*

*- Trebuie minimizaţi factorii ce cresc riscul de cădere: deficit vizual, boli neurologice, medicaţie psihotropă, malnutriţie, deshidratare, incontinenţă urinară cu micţiuni imperioase, covoraşe şi încălţări alunecoase, iluminare insuficientă a locuinţei, obstacole pe căile de deplasare în locuinţă, fumatul, consumul de alcool.*

*V. MONITORIZARE*

*a) Documente/investigaţii obligatorii la INIŢIEREA tratamentului:*

*1. Raportul complet al evaluării clinice efectuată de medicul specialist endocrinolog;*

*2. DXA coloană şi/sau DXA şold. În condiţiile imposibilităţii măsurării BMD la nivelul coloanei lombare şi şoldului, se va efectua DXA antebraţ (33% radius);*

*3. Imagistica - pentru documentarea diagnosticului de fractură vertebrală (radiografie simplă, morfometrie vertebrală pe scanare DXA, RMN, CT);*

*4. Documente medicale justificative pentru alte fracturi de fragilitate nonvertebrale;*

*5. Tratament anterior pentru osteoporoză dacă este cazul;*

*6. Examene de laborator pentru diagnosticul pozitiv de osteoporoză severă şi excluderea unor cauze secundare (valori teste biochimie funcţie de metoda laborator):*

*- fosfatază alcalină;*

*- calcemie;*

*- PTH;*

*- 25OH vitamina D;*

*- cortizol plasmatic;*

*- TSH, fT4;*

*- osteocalcina şi cross-laps.*

*b) Reevaluare la 12, respectiv 24 luni:*

*1. Raport complet, care să conţină examen clinic, inclusiv chestionare calitatea vieţii;*

*2. Evaluare morfometrică (prin aceeaşi metodă ca şi prima dată);*

*3. DXA coloană şi/sau DXA şold sau antebraţ (33% radius);*

*4. Evaluare biochimică:*

*- fosfatază alcalină;*

*- calcemie;*

*- PTH;*

*- 25OH vitamina D;*

*- osteocalcină, cross-laps.*

*NOTA 1:*

*- Medicul care prescriere va face evaluare periodică clinică şi biochimică la 3, 6, 9 luni în funcţie de caz, cu supravegherea toleranţei terapiei şi asigurarea complianţei, pacientul trebuind să prezinte pen-urile folosite, dovadă a complianţei la tratament.*

*- Medicul curant are obligaţia de a întrerupe tratamentul la pacienţi dacă:*

*- identifică criterii de excludere;*

*- au dezvoltat reacţie adversă, eveniment ce împiedică eventuala continuare a tratamentului;*

*- în caz de necomplianţă a tratamentului.*

**#M14**

***DCI: AZACITIDINUM***

***I. Indicaţie:***

*- leucemie acută mieloidă (LAM)*

*- leucemie mielomonocitară cronică (LMMC)*

*- sindroame mielodisplazice cu risc intermediar - 2 şi mare*

***II. Criterii de includere:***

*(1) Tratamentul pacienţilor* ***adulţi*** *cu* ***leucemie acută mieloidă (LAM) cu 20 - 30% blaşti şi linii multiple de displazie****, conform clasificării OMS.*

*(2) Tratamentul pacienţilor* ***adulţi*** *cu* ***leucemie mielomonocitară cronică*** *(LMMC)* ***cu 10 - 19% blaşti medulari, fără boală mieloproliferativă*** *şi* ***neeligibili pentru transplantul*** *de celule stem hematopoietice.*

*(3) Tratamentul pacienţilor* ***adulţi****,* ***neeligibili pentru transplantul*** *de celule stem hematopoietice,* ***cu sindroame mielodisplazice cu risc intermediar - 2 şi mare****, conform sistemului internaţional de punctaj referitor la prognostic (IPSS clasic, Greenberg 1997/98).*

***III. Criterii de excludere de la tratament:***

*- sarcină, alăptare,*

*- tumori maligne hepatice,*

*- hipersensibilitate la produs.*

***IV. Tratament:***

***A. Dozare şi mod de administrare:***

*Azacitidina a fost demonstrat că obţine răspunsuri terapeutice hematologice, prelungeşte timpul până la transformarea în LAM (unde este cazul) şi creşte calitatea vieţii.*

***Doza iniţială*** *recomandată pentru primul ciclu de tratament, pentru toţi pacienţii, indiferent de valorile iniţiale ale parametrilor hematologici de laborator, este de* ***75 mg/m2*** *de suprafaţă corporală, injectată* ***subcutanat****,* ***zilnic****, timp de* ***7 zile****, urmată de o perioadă de* ***pauză*** *de* ***21 zile*** *(****ciclu de tratament de 28 zile****).*

*Pacienţilor trebuie să li se administreze* ***antiemetice*** *ca premedicaţie împotriva greţurilor şi a vărsăturilor.*

***B. Perioada de tratament:***

*Se recomandă ca pacienţilor să li se administreze* ***cel puţin 6 cicluri****. Întrucât răspunsul se poate instala lent, o* ***evaluare*** *a răspunsului sau eşecului* ***mai devreme de trei luni nu e recomandată.***

*Tratamentul trebuie* ***continuat*** *atât timp* ***cât pacientul beneficiază*** *de pe urma tratamentului* ***sau până la progresia*** *bolii.*

***Monitorizarea tratamentului:***

***A. Înaintea iniţierii tratamentului şi înaintea fiecărui ciclu terapeutic*** *trebuie investigate:*

*-* ***Hemoleucograma completă*** *trebuie efectuată înaintea iniţierii tratamentului şi ori de câte ori este necesar pentru monitorizarea răspunsului şi toxicităţii, dar cel puţin înaintea fiecărui ciclu terapeutic deoarece tratamentul cu azacitidină este asociat cu citopenii, mai ales pe perioada primelor două cicluri.*

*-* ***Evaluarea cardiopulmonară*** *înainte de tratament şi pe durata tratamentului este necesară la pacienţii cu antecedente cunoscute de boală cardiovasculară sau pulmonară*

*-* ***funcţia hepatică***

*-* ***funcţia renală***

*-* ***semnele şi simptomele de hemoragie*** *(gastrointestinală şi intracraniană) trebuie monitorizate la pacienţi, în special la cei cu trombocitopenie preexistentă sau asociată tratamentului*

***B. Investigaţii pe parcursul tratamentului***

*-* ***Hematologie - sânge periferic***

*- hemograma la 2 - 3 zile (sau la indicaţie)*

*- tablou sanguin - la sfârşitul perioadei de aplazie (L > 1000), sau la indicaţie*

*-* ***Hematologie - măduvă osoasă***

*- aspirat medular - la sfârşitul perioadei de aplazie, în caz de hemogramă normală, tablou sanguin normal (fără blaşti) pentru evaluarea răspunsului*

*-* ***Biochimie***

*- uzuale, LDH, acid uric - o dată pe săptămână sau mai des, la indicaţie*

*- ionogramă - o dată pe săptămână sau mai des, la indicaţie*

*- procalcitonină în caz de febră cu culturi negative*

*-* ***Hemostază*** *- la indicaţie*

*-* ***Imagistică*** *- RX, Eco, CT, RMN - la indicaţie*

*-* ***Bacteriologie***

*- hemoculturi - ascensiune febrilă > 37,8°C (temperatură periferică corespunzând unei temperaturi centrale de 38,3°C), repetat dacă persistă febra > 72 ore sub tratament antibiotic*

*- exudat faringian, examen spută, coproculturi etc. la indicaţie*

*- cultură cateter - recomandată ca sistematică la suprimarea cateterului*

*- test Galactomannan în caz de suspiciune de aspergiloză*

***C. La sfârşitul tratamentului de inducţie***

*-* ***Hematologie:*** *hemogramă, citologie periferică, medulograma, uneori imunofenotipare*

*-* ***Citogenetică*** *- cariotipul poate fi util în cazul în care criteriile periferice şi medulare de remisiune completă sunt îndeplinite, în cazul în care au fost documentate modificări citogenetice anterior începerii tratamentului*

*-* ***Biologie moleculară*** *- în caz că există un marker iniţial cuantificabil - de exemplu BCR-ABL, care să permită evaluarea bolii reziduale.*

***D. La sfârşitul tratamentului***

*-* ***Hematologie:*** *hemogramă, citologie, imunologie, medulogramă*

*-* ***Citogenetică*** *- cariotip - în cazul în care au fost documentate modificări citogenetice anterior începerii tratamentului*

*-* ***Biologie moleculară*** *- dacă există un marker iniţial (cuantificabil sau necuantificabil). În cazul anomaliilor cuantificabile (de exemplu BCR-ABL, se poate face determinare şi pe parcursul tratamentului (la 3 luni)*

***Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice***

*Răspunsul la terapie este monitorizat prin examinarea clinică, hemograme şi medulograme repetate.*

*În timpul aplaziei post chimioterapie de inducţie, efectuarea unui aspirat medular este utilă pentru a monitoriza răspunsul medular timpuriu sau persistenţa celulelor blastice.*

*Parametrii de evaluare a remisiunii complete ce trebuie monitorizaţi sunt cei standard pentru leucemii acute (hematopoieza normală, blaşti sub 5% în măduvă, fără corpi Auer, absenţa imunofenotipului de celulă stem leucemică, eventual a modificărilor citogenetice sau/şi moleculare, unde este cazul).*

***Criterii de întrerupere a tratamentului***

*S-au raportat cazuri de* ***fasciită necrozantă****, inclusiv letale, la pacienţii trataţi cu azacitidina. La pacienţii care dezvoltă fasciită necrozantă, tratamentul cu azacitidina trebuie întrerupt şi trebuie iniţiat în cel mai scurt timp tratamentul adecvat.*

*La pacienţii cărora li s-a administrat azacitidină s-au raportat reacţii grave de hipersensibilitate. În cazul* ***reacţiilor de tip anafilactic****, tratamentul cu azacitidină trebuie întrerupt imediat şi se va iniţia un tratament simptomatic adecvat.*

***V. Prescriptori***

*Medici specialişti hematologi (sau, după caz, specialişti de oncologie medicală, dacă în judeţ nu există hematologi).*

**#M14**

***DCI: PANITUMUMABUM***

***I. Definiţia afecţiunii*** *- Neoplasm colorectal*

*Panitumumab este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm colorectal metastatic (NCRm) care prezintă gena RAS de tip sălbatic (non mutantă):*

*1. în cadrul tratamentului de primă linie în asociere cu FOLFOX sau FOLFIRI*

*2. în cadrul tratamentului de linia a doua în asociere cu FOLFIRI la pacienţii la care s-a administrat în cadrul tratamentului de primă linie chimioterapie pe bază de fluoropirimidine (excluzând irinotecan şi inhibitori EGFR).*

*3. ca monoterapie, după eşecul schemelor de tratament chimioterapic conţinând fluoropirimidină, oxaliplatină şi irinotecan.*

***II. Criterii de includere:***

*A. diagnostic histopatologic sau citologic de adenocarcinom la nivelul colonului sau/şi rectului*

*B. stadiul metastatic, conform clasificării TNM*

*C. prezenţa genei RAS (KRAS şi NRAS) de tip sălbatic (non mutantă)*

*D. vârstă > 18 ani*

*E. probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă:*

*• numărul absolut de neutrofile >/= 1,5 x 109/L*

*• numărul de trombocite >/= 100 x 109/L*

*• aspartat aminotransferază (AST) </= 3 x limita superioară a valorilor normale (iar în cazul prezenţei metastazelor hepatice, AST </= 5 x limita superioară a valorilor normale)*

*• alanin-aminotransferază (ALT) </= 3 x limita superioară a valorilor normale (iar în cazul prezenţei metastazelor hepatice, ALT </= 5 x limita superioară a valorilor normale)*

*• bilirubina totală </= 1,5 x limita superioară a valorilor normale*

*• clearance creatinină > 50 ml/min*

*• magneziu, calciu, potasiu seric: valori necontrolabile prin tratament specific*

***III. Criterii de excludere:***

*1. hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi*

*2. pacienţi cu neoplasm colorectal metastatic şi gena RAS mutantă sau la care status-ul genei RAS este necunoscut*

*3. pneumonită interstiţială*

*4. fibroză pulmonară*

*5. metastaze la nivelul sistemului nervos central necontrolate terapeutic*

*6. administrarea precedentă a chimioterapiei sau terapiei sistemice pentru stadiul metastatic de cancer colorectal, cu excepţia pacienţilor care au primit chimioterapie (adjuvantă, neoadjuvantă sau radiosensibiliare) pe bază de fluoropirimidine în urmă cu mai puţin de 6 luni*

*7. radioterapie administrată în urmă cu 14 zile*

*8. persistenţa toxicităţilor determinate de administrarea radioterapiei*

*9. hipersensibilitate la medicaţia ce conţine platină sau la 5 fluorouracil, sau la leucovorină*

*10. infecţie prezentă ce necesită tratament sistemic sau orice infecţie necontrolată în urmă cu 14 zile*

*11. boli cardiovasculare semnificative (infarct miocardic, angină instabilă, insuficienţă cardiacă congestivă, aritmie cardiacă severă, necontrolată) în urmă cu 1 an*

*12. boală inflamatorie intestinală activă, sau alte afecţiuni intestinale care determină diaree cronică (diaree de grad > 2 conform CTCAE versiunea 3)*

*13. tratamentul unei infecţii sistemice, în ultimele 14 zile*

*14. afecţiuni care cresc riscul de toxicitate (de exemplu deficienţa de dihidropirimidine, ascită semnificativă, pleurezie semnificativă, sindromul Gilbert)*

*15. neuropatie periferică senzorială cu afectare funcţională de grad > 3 conform CTCAE versiunea 3, indiferent de cauză*

*16. intervenţie chirurgicală majoră (ce necesită anestezie) în ultima lună, sau intervenţie chirurgicală minoră în ultimele 14 zile*

*17. persistenţa toxicităţii post intervenţie chirurgicală*

*18. sarcină/alăptare.*

*Atenţionări:*

*• Înainte de iniţierea tratamentului cu panitumumab este necesară demonstrarea existenţei statusului RAS (KRAS şi NRAS) de tip sălbatic. Status-ul mutaţional trebuie determinat de către un laborator cu experienţă care foloseşte o metodă de testare a mutaţiilor KRAS (exoni 2, 3 şi 4) şi NRAS (exoni 2, 3 şi 4) validată.*

*• Panitumuamb nu trebuie administrat intravenos prin injectare rapidă sau în bolus.*

*• La pacienţii trataţi cu panitumumab au fost observate complicaţii infecţioase care pot pune viaţa în pericol şi complicaţii infecţioase letale incluzând fasceită necrozantă şi sepsis; după punerea pe piaţă, au fost raportate cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson şi necroliză epidermică toxică la pacienţii trataţi cu panitumumab.*

*• Înaintea iniţierii tratamentului cu panitumumab, pacienţii trebuie testaţi pentru depistarea hipomagnezemiei şi hipokaliemiei.*

*• Au fost raportate reacţii de hipersensibilitate care au apărut la mai mult de 24 ore după perfuzie, incluzând un caz de angioedem cu evoluţie letală care a apărut la mai mult de 24 ore după perfuzare. Pacienţii trebuie să fie atenţionaţi despre posibilitatea de apariţie a unei reacţii adverse cu debut întârziat şi trebuie instruiţi să contacteze medicul dacă apar simptome ale unei reacţii de hipersensibilitate.*

*• La pacienţii care prezintă diaree severă şi deshidratare a fost observată insuficienţa renală acută. Pacienţii care au diaree severă trebuie instruiţi să se adreseze imediat unui profesionist din domeniul sănătăţii.*

*• Panitumumab trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu antecedente de cheratită, cheratită ulcerativă sau xeroftalmie severă.*

*• La femeile cu potenţial fertil, trebuie luate măsuri contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu panitumumab şi pentru încă 2 luni de la administrarea ultimei doze; dacă panitumumab este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, trebuie atenţionată asupra riscului potenţial de pierdere a sarcinii sau riscului potenţial asupra fătului.*

***IV. Tratament***

*Doza recomandată şi mod de administrare: Doza recomandată de panitumumab este de 6 mg/kg administrată o dată la fiecare două săptămâni. Combinaţia acceptată a aduce economii bugetare conform raportului de evaluare a tehnologiilor medicale este cea dintre concentraţia de 100 mg şi cea de 400 mg.*

*Pacienţii vârstnici (cu vârsta >/= 65 ani): Nu există date clinice care să susţină ajustarea dozei la persoanele vârstnice.*

*Insuficienţă renală: Siguranţa şi eficacitatea panitumumabului nu au fost studiate la pacienţii cu insuficienţă renală.*

*Insuficienţă hepatică: Siguranţa şi eficacitatea panitumumabului nu au fost studiate la pacienţii cu insuficienţă hepatică.*

***V. Criterii de reducere a dozei/întrerupere temporară/definitivă a tratamentului:***

*• în cazul apariţiei toxicităţii dermatologice sau apariţiei toxicităţii la nivelul ţesuturilor moi asociată cu complicaţii inflamatorii sau infecţioase grave sau care pot pune viaţa în pericol, administrarea de panitumumab trebuie întreruptă*

*• în cazul apariţiei sau agravării simptomelor pulmonare, tratamentul cu panitumumab trebuie întrerupt şi trebuie realizată o investigaţie promptă a apariţiei acestor simptome; dacă se stabileşte diagnosticul de boală pulmonară interstiţială tratamentul cu panitumumab trebuie oprit definitiv şi pacientul trebuie tratat corespunzător*

*• dacă apar reacţii adverse severe sau care pun în pericol viaţa în timpul perfuzării sau oricând după perfuzare (de exemplu prezenţa bronhospasmului, angioedem, hipotensiune arterială, necesitatea tratamentului parenteral sau anafilaxie), panitumumabul trebuie întrerupt definitiv; la pacienţii care prezintă o reacţie uşoară sau moderată legată de perfuzare (gradele 1 şi 2 CTCAE versiunea 4.0) viteza de perfuzare trebuie scăzută în timpul respectivei perfuzări; se recomandă menţinerea acestei viteze scăzute de perfuzie în cazul tuturor perfuziilor ulterioare*

*• dacă este confirmat diagnosticul de cheratită ulcerativă, tratamentul cu panitumumab trebuie întrerupt temporar sau definitiv*

*• dacă este diagnosticată cheratita, trebuie luate cu atenţie în considerare beneficiile şi riscurile continuării tratamentului*

*• apariţia evenimentelor trombotice venoase impun oprirea terapiei*

*• reacţiile dermatologice de gradul 3 (CTCAE versiunea 4.0) sau mai mare sau reacţiile adverse cutanate considerate intolerabile, impun anumite modificări ale dozei de panitumumab, care sunt menţionate în tabelul de mai jos:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Apariţia | Administrarea | Rezultat | Reglarea dozelor|*

*| simptomelor | de panitumumab | | |*

*| cutanate: | | | |*

*| >/= gradul 3\*1 | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Apariţie | întrerupeţi 1 | ameliorat | se continuă |*

*| iniţială | sau 2 doze | (< gradul 3) | perfuzia cu 100%|*

*| | | | din doza |*

*| | | | iniţială |*

*| | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | nu este | se întrerupe |*

*| | | recuperat | administrarea |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| La a doua | întrerupeţi 1 | ameliorat | se continuă |*

*| apariţie | sau 2 doze | (< gradul 3) | perfuzia cu 80% |*

*| | | | din doza |*

*| | | | iniţială |*

*| | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | nu este | se întrerupe |*

*| | | recuperat | administrarea |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| La a treia | întrerupeţi 1 | ameliorat | se continuă |*

*| apariţie | sau 2 doze | (< gradul 3) | perfuzia cu 60% |*

*| | | | din doza |*

*| | | | iniţială |*

*| | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | | nu este | se întrerupe |*

*| | | recuperat | administrarea |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| La a patra | Întrerupeţi | - | - |*

*| apariţie | tratamentul | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*1 Mai mare sau egal cu gradul 3 este definit ca sever sau care pune viaţa în pericol.*

*Perioada de tratament: Tratamentul va continua până la progresia bolii sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.*

***VI. Monitorizarea tratamentului***

*Pacienţii vor fi monitorizaţi:*

*• imagistic prin ex CT/RMN*

*• periodic, sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru identificarea reacţiilor dermatologice; pacienţii cu reacţii dermatologice severe sau toxicitate la nivelul ţesuturilor moi sau la care apare agravarea reacţiilor în timpul administrării de panitumumab trebuie monitorizaţi pentru depistarea dezvoltării de sechele inflamatorii sau infecţioase (incluzând celulită şi fasceită necrozantă) şi trebuie iniţiat prompt tratamentul adecvat*

*• periodic, inclusiv până la 8 săptămâni după terminarea tratamentului, pentru apariţia hipomagnezemiei, hipocalcemiei asociate, hipokaliemiei şi a hiperglicemiei*

*• pentru reacţii legate de perfuzare*

*• periodic pentru detectarea insuficienţei renale acute*

*• periodic pentru depistarea infecţiei de tract urinar*

*• periodic pentru identificarea afectării hematologice (anemie, leucopenie)*

*• periodic sau de câte ori este clinic indicat pentru depistarea tulburărilor vasculare (hipertensiunii arteriale sau hipotensiunii arteriale, trombozei venoase profunde)*

*• periodic sau ori de câte ori este indicat clinic, pentru identificarea afectării respiratorii (embolie pulmonară, epistaxis, brohospasm)*

*• periodic, sau de câte ori este clinic indicat pentru apariţia tulburărilor gastro-intestinale*

*• periodic sau ori de câte ori este indicat clinic pentru identificarea semnelor şi simptomelor sugestive de cheratită ca de exemplu apariţia sau agravarea inflamaţiei oculare, lacrimaţiei, sensibilităţii la lumină, vederii înceţoşate, durerii oculare şi/sau înroşirii ochilor*

*• periodic pentru detectarea dezechilibrelor electrolitice (hipokaliemie, hipomagnezemie).*

***VII. Prescriptori***

*Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.*

**#M14**

***DCI: EVEROLIMUS***

***DCI: EVEROLIMUS (AFINITOR)***

***I. Definiţia afecţiunii*** *- Carcinom celular renal*

***II. Stadializare: Carcinom celular renal*** *- stadiul IV (avansat/metastatic) conform clasificării TNM*

***III. Tratamentul cu everolimus (afinitor) este indicat la pacienţii cu carcinom celular renal avansat care au*** *înregistrat progresie a bolii la sau în urma tratamentului cu terapie ţintită asupra FCEV (factor de creştere al endoteliilor vasculare)*

***IV. Criterii de includere:***

*1. diagnostic de carcinom cu celule renale clare (confirmat histologic şi citologic),*

*2. progresia bolii în timpul tratamentului sau după administrarea tratamentului cu inhibitori ai receptorilor FCEV,*

*3. tratamentul anterior cu cytokine şi/sau inhibitori FCEV,*

***V. Criterii de excludere:***

*1. pacienţi aflaţi sub tratament cronic cu corticosteroizi sau alţi agenţi imunosupresivi,*

*2. pacienţi care prezintă o hipersensibilitate la everolimus sau alte rapamicine (siolimus, temsirolimus),*

*3. pacienţi cu metastaze la nivelul SNC care nu sunt controlate neurologic,*

*4. reacţii adverse inacceptabile şi necontrolabile chiar şi după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacţiilor adverse apărute în timpul tratamentului.*

***Atenţionări:*** *Au fost raportate:*

*• pneumonita neinfecţioasă (inclusiv boala pulmonară interstiţială) este un efect de clasă al derivaţilor rapamicinei, inclusiv everolimus; unele cazuri au fost severe şi în câteva ocazii, rezultatul letal,*

*• infecţii bacteriene, micotice, virale sau cu protozoare, inclusiv infecţii cu patogeni oportunişti; unele au fost severe (au produs sepsis, insuficienţă respiratorie sau hepatică) şi ocazional, letale,*

*• reacţii de hipersensibilitate care includ dar nu se limitează la: anafilaxie, dispnee, eritem facial, durere toracică sau angioedem,*

*• ulceraţii ale mucoasei bucale, stomatită şi mucozită bucală,*

*• cazuri de insuficienţă renală (inclusiv insuficienţă renală acută), unele cu rezultat letal.*

***VI. Tratament***

***Doza recomandată şi mod de administrare:***

*Doza recomandată este de 10 mg everolimus o dată pe zi, la aceeaşi oră. Comprimatele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.*

*Contraindicaţii: Hipersensibilitate la substanţa activă, la alţi derivaţi ai rapamicinei sau la oricare dintre excipienţii.*

***Ajustări ale dozei:***

*Dacă este necesară reducerea dozei se recomandă administrare a 5 mg zilnic.*

*Pacienţii vârstnici (>/= 65 ani): Nu este necesară ajustarea dozei.*

*Insuficienţă renală: Nu este necesară ajustarea dozei.*

*Insuficienţă hepatică:*

*• uşoară (Child-Pugh A) - doza recomandată este de 7,5 mg zilnic;*

*• moderată (Child-Pugh B) - doza recomandată este de 5 mg zilnic;*

*• severă (Child-Pugh C) - everolimus este recomandat numai dacă beneficiul dorit depăşeşte riscul. În acest caz, doza de 2,5 mg zilnic nu trebuie depăşită.*

*Ajustările dozei trebuie efectuate dacă statusul hepatic al pacientului (Child-Pugh) se schimbă în timpul tratamentului.*

***Întreruperea temporară*** *a tratamentului până la ameliorarea simptomelor (grad </= 1) şi reiniţierea cu doza redusă se recomandă în următoarele situaţii (la latitudinea medicului curant):*

*• pneumonită neinfecţioasă grad 2, 3,*

*• stomatită grad 2, 3,*

*• alte toxicităţi non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice) - grad 2 dacă toxicitatea devine intolerabilă, şi grad 3,*

*• evenimente metabolice (de exemplu hiperglicemie, dislipidemie) - grad 3,*

*• trombocitopenie - grad 2 (< 75, >/= 50 x 109/l), până la revenirea la grad </= 1 (>/= 75 x 109/l), grad 3 şi 4 (< 50 x 109/l), până la revenirea la grad </= 1 (>/= 75 x 109/l),*

*• neutropenie - grad 3 (> 1, >/= 0,5 x 109/l), până la revenirea la grad </= 2 (>/= 1 x 109/l), grad 4 (< 0,5 x 109/l), până la revenirea la grad </= 2,*

*• neutropenie febrilă - grad 3, până la revenirea la grad </= 2 (>/= 1,25 x 109/l) şi dispariţia febrei.*

***Întreruperea definitivă*** *a tratamentului se recomandă în:*

*• pneumonită neinfecţioasă - grad 2, dacă recuperarea nu are loc în maximum 4 săptămâni; grad 3, dacă reapare toxicitatea; grad 4,*

*• stomatită - grad 4,*

*• alte toxicităţi non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice) grad 3, la reiniţierea tratamentului; grad 4,*

*- evenimente metabolice (de exemplu hiperglicemie, dislipidemie) - grad 4,*

*- neutropenie febrilă - grad 4.*

***Perioada de tratament:*** *Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.*

***Monitorizarea tratamentului***

*• imagistic - evaluarea prin ex CT/RMN;*

*• înainte de iniţierea tratamentului şi periodic - funcţia renală, inclusiv concentraţia de azot ureic sanguin (AUS), proteinuria şi creatinina serică; colesterol, trigliceride, hemograma completă,*

*• frecvent - control glicemic la administrarea medicamentelor care pot induce hiperglicemie,*

*• periodic - depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstiţială sau pneumonită; apariţiei ulceraţiilor bucale; apariţiei reacţiilor de hipersensibilitate.*

***VII. 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.*

**#M14**

***DCI: LAPATINIBUM***

***I. Definiţia afecţiunii*** *- Neoplasm mamar*

***II. Stadializarea Neoplasmului mamar*** *- stadiul IV (metastatic) conform clasificării TNM*

***III. Tratamentul cu lapatinib este indicat în Neoplasmul mamar:*** *pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm mamar, ale căror tumori exprimă HER2 (ErbB2) în exces asociat cu un inhibitor de aromatază pentru femeile cu boală metastatică şi receptori hormonali prezenţi (receptori de estrogen [ER] şi/sau de progesteron [PgR]), aflate în postmenopauză, pentru care chimioterapia nu este indicată.*

*Tumorile care exprimă HER2 (ErbB2) în exces sunt definite de IHC3+ sau IHC2+ împreună cu amplificarea genică, sau doar de amplificarea genică. Statusul HER2 ar trebui determinat prin metode precise şi validate.*

***IV. Criterii de includere:***

*• pacienţi care nu au primit tratament anterior pentru boala metastatică,*

*• femei în post-menopauză,*

*• neoplasm de sân invaziv stadiul IV,*

*• leziune măsurabilă sau nu conform RECIST,*

*• tumori pozitive ER şi/sau PgR (indiferent de test; tumori primare sau secundare),*

*• terapia adjuvantă cu un inhibitor de aromatază a fost permisă dacă a fost oprită cu cel puţin un an înainte de începerea tratamentului administrat în studiu,*

*• terapia adjuvantă cu trastuzumab a fost permisă dacă a fost oprită cu cel puţin un an înainte de începerea tratamentului administrat în studiu,*

*• fracţia de ejecţie cardiacă în intervalul valorilor normale, măsurată prin ecocardiografie (ECHO sau MUGA),*

*• scor ECOG 0 - 1.*

***V. Criterii de excludere:***

*• extinderea afectării viscerale simptomatice care include afectarea hepatică sau extinderea limfatică pulmonară,*

*• insuficienţă cardiac-simptomatică,*

*• tratament anterior: chimioterapie, pentru disfuncţii endocrine, imunoterapie, terapie biologică sau anti-EGFR/HER2 pentru boala avansată sau metastatică,*

*• terapia cu bifosfonaţi pentru metastazele osoase este permisă*

*• reacţii adverse inacceptabile şi necontrolabile chiar şi după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacţiilor adverse apărute în timpul tratamentului.*

***Atenţionări:***

*Au fost raportate:*

*• scăderea FEVS care semnifică toxicitate cardiacă; nu s-au efectuat studii specifice pentru evaluarea potenţialului lapatinibului de a prelungi intervalul QT; se recomandă precauţie la administrarea lapatinib în afecţiuni care pot prelungi intervalul QTc (hipokaliemie, hipomagneziemie, interval QT prelungit congenital, sau administrarea concomitentă cu medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT);*

*• boală pulmonară interstiţială şi pneumonie; toxicitatea pulmonară poate fi severă şi poate determina insuficienţă respiratorie; au fost raportate cazuri letale, cauzalitatea morţii fiind incertă;*

*• hepatotoxicitate, care în cazuri rare poate fi letală (purtătorii alelelor HLA DQA1\*02:01 şi DRB1\*07:01 prezintă risc crescut de hepatotoxicitate asociată cu administrarea de lapatinib); se recomandă prescrierea cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă;*

*• se recomandă administrarea cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă renală severă;*

*• diaree inclusiv forma severă - tratamentul preventiv al diareei cu medicamente antidiareice;*

*• reacţii cutanate grave;*

*• se recomandă evitarea tratamentului concomitent cu inhibitori (inclusiv sucul de grapefruit) sau inductori ai CYP3A4, lapatinib fiind metabolizat predominant de CYP3A;*

*• se va evita administrarea concomitentă a medicamentelor cu indice terapeutic îngust, care sunt substraturi ale CYP3A4 şi/sau CYP2C8 şi a celor care cresc pH-ul gastric deoarece scad solubilitatea şi absorbţia lapatinibului.*

***Contraindicaţii:***

*• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi*

***VI. Tratament***

***Doza recomandată şi mod de administrare în asocierea Lapatinibum + inhibitor de aromatază:***

*Doza recomandată de Lapatinib este 1500 mg (de exemplu şase comprimate) o dată pe zi, continuu.*

*Doza zilnică nu trebuie divizată în mai multe prize iar administrarea se face cu cel puţin o oră înainte sau cu cel puţin o oră după ingestia de alimente.*

*Pacienţii vârstnici: Datele obţinute dintr-un studiu clinic de fază III nu au demonstrat diferenţe în eficacitatea şi siguranţa asocierii lapatinib + letrozol între pacienţii cu vârsta >/= 65 ani şi < 65 ani.*

*Copii şi adolescenţi: Siguranţa şi eficacitatea utilizării lapatinib la pacienţi cu vârsta < 18 ani nu a fost stabilită. Nu există date disponibile.*

*Insuficienţă renală: La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată nu este necesară ajustarea dozei. La pacienţii cu insuficienţă renală severă se recomandă prudenţă, întrucât nu există date disponibile.*

*Insuficienţă hepatică: Administrarea la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată până la severă trebuie efectuată cu prudenţă. Nu sunt suficiente date pentru a furniza o recomandare de ajustare a dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică.*

***Ajustări ale dozei:***

*Tratamentul va fi întrerupt în următoarele situaţii (la latitudinea medicului curant):*

*• simptome asociate unei scăderi a FEVS, de gradul 3 NCI CTCAE sau mai mare, sau dacă FEVS scade sub limita inferioară a normalului; după cel puţin 2 săptămâni, dacă FEVS revine la normal iar pacientul este asimptomatic, se poate relua administrarea lapatinib + inhibitor de aromatază, în doză mai mică (1250 mg/zi);*

*• simptome pulmonare de gradul 3 NCI CTCAE sau mai mare;*

*• diaree de gradul 4 NCI CTCAE;*

*• diaree de gradul 3 NCI CTCAE sau de gradul 1 sau 2 cu complicaţii (crampe abdominale moderate spre severe, greaţă sau vărsături mai mari sau egale cu gradul 2 NCI CTCAE, status de performanţă scăzut, febră, sepsis, neutropenie, hemoragii severe sau deshidratare); administrarea poate fi reluată într-o doză mai mică când diareea a scăzut în intensitate la gradul 1 sau mai puţin;*

*• toxicitate de grad mai mare sau egal cu 2 NCI CTCAE; reiniţierea tratamentului (1500 mg/zi lapatinib + inhibitor de aromatază) se face când toxicitatea se ameliorează până la grad 1 sau mai mic; dacă toxicitatea reapare, se reduce doza (1250 mg/zi);*

*• modificările funcţiei hepatice sunt severe; nu se recomandă reluarea tratamentului;*

*• eritem multiform sau reacţii care pun viaţa în pericol: sindromul Stevens-Johnson sau necroliză toxică epidermică.*

***Perioada de tratament:*** *Tratamentul va continua atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.*

***VII. Monitorizarea tratamentului***

*• imagistic - evaluarea prin examen CT/RMN;*

*• înainte de începerea tratamentului şi apoi lunar - determinarea toxicităţii hepatice (transaminaze, bilirubină, fosfatază alcalină);*

*• periodic - evaluarea electrocardiografică (interval QTc);*

*• depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstiţială sau pneumonită;*

*• identificarea semnelor clinice sau simptomelor de insuficienţă cardiacă congestivă;*

*• depistarea modificărilor FEVs;*

*• identificarea modificărilor concentraţiilor plasmatice ale electroliţilor (de exemplu calciu, magneziu).*

***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.*

**#M14**

***DCI: AFATINIBUM***

***I. Definiţia afecţiunii*** *- Neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)*

*Afatinibum este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi netrataţi anterior cu INHIBITORI de tirozinkinaza (TKI) la pacienţii cu NSCLC avansat local sau metastatic, la care s-a pus în evidenţă mutaţia activatoare genei Receptorului Factorului de Creştere Epidermal (EGFR).*

***II. Criterii de includere:***

***a)*** *vârstă > 18 ani*

***b)*** *diagnostic histopatologic de adenocarcinom pulmonar stadiul IV*

***c)*** *mutaţie activatoare a genei receptorul factorului de creştere epidermal (EGFR) prezentă*

***d)*** *fără tratament sistemic anterior pentru boala avansată (inclusiv inhibitori de tirozin kinaza ai EGFR)*

***Notă:***

*1) Chimioterapia anterioară adjuvantă sau neoadjuvantă este permisă dacă ultimul ciclu a fost administrat cu peste 6 luni în urmă.*

*2) Chimioradioterapia pentru boala locoregional avansată este de asemenea permisă dacă ultima administrare a chimioterapiei sau radioterapiei a fost cu peste 6 luni în urmă.*

*3) Dacă s-a întârziat determinarea mutaţiei EGFR activatoare şi pacientul avea o stare generală care nu permitea amânarea tratamentului, se poate începe tratamentul cu citostatice şi ulterior la detectarea mutaţiei să se treacă la administrarea de afatinubum.*

***III. Criterii de excludere:***

*1. hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi*

*2. insuficienţa renală severă (nu se recomandă tratamentul cu Afatinib la pacienţii cu RFG < 15 ml/min/1,73 mp sau la cei dializaţi)*

*3. insuficienţa hepatică severă*

*4. boală pulmonară interstiţială*

*5. afectare gastrointestinală semnificativă sau recentă cu diaree (de exemplu boala Crohn, sindrom de malabsorţie, sau sindrom diareic indiferent de etiologie)*

*6. infarct miocardic acut, angină instabilă în ultimele 6 luni, aritmii necontrolate, insuficienţă cardiacă clasa III sau IV NYHA*

*7. alăptarea, sarcina.*

*Atenţionări:*

*1. În cazul în care trebuie administraţi inhibitori de P-gp, administrarea acestora se va face decalat, de exemplu doza de inhibitor P-gp trebuie administrată cât mai târziu posibil după administrarea dozei de afatinib. Aceasta înseamnă de preferat la 6 ore (pentru inhibitorii P-gp administraţi de două ori pe zi) sau 12 ore (pentru inhibitorii P-gp administraţi o dată pe zi) după administrarea afatinib.*

*2. Trebuie utilizate metode contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu afatinib şi timp de cel puţin 1 lună după ultima doză.*

***IV. Tratament***

***Doza recomandată şi mod de administrare:***

*Doza zilnică recomandată iniţial este de 40 mg o dată pe zi.*

*Acest medicament trebuie administrat fără alimente. Nu trebuie consumate alimente cel puţin 3 ore înainte şi cel puţin 1 oră după administrarea acestui medicament.*

*În cazul în care este omisă o doză, aceasta trebuie administrată în aceeaşi zi, imediat ce pacientul îşi aminteşte. Cu toate acestea, în cazul în care este programat ca următoarea doză să fie administrată în interval de 8 ore, se va renunţa la doza omisă.*

*Pacienţii vârstnici (cu vârsta >/= 65 ani): Nu se recomandă ajustări ale dozei pentru pacienţii vârstnici. Nu a fost observat un impact semnificativ al vârstei (interval: 28 ani - 87 ani) asupra farmacocineticii afatinib.*

*Insuficienţă renală: Nu sunt necesare ajustări ale dozei iniţiale la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Nu este recomandat tratamentul cu afatinib la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 mL/min).*

*Insuficienţă hepatică: Nu sunt necesare ajustări ale dozei iniţiale la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară (Child Pugh A) sau moderată (Child Pugh B). Nu este recomandat tratamentul cu afatinib la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Child Pugh C).*

***Ajustări ale dozei:*** *Poate fi luată în considerare o creştere a dozei până la un maxim de 50 mg/zi la pacienţii care tolerează o doză iniţială de 40 mg/zi (de exemplu absenţa diareei, erupţie cutanată tranzitorie, stomatită şi alte reacţii adverse de grad CTCAE > 1) în primul ciclu de tratament (21 zile pentru NSCLC pozitiv la mutaţia EGFR). Doza nu trebuie crescută la unii pacienţi la care s-a redus anterior doza. Doza zilnică maximă este de 50 mg.*

*Reacţiile adverse simptomatice (de exemplu diaree severă/persistentă sau reacţii adverse la nivelul pielii) pot fi gestionate cu succes prin întreruperea temporară a tratamentului şi reduceri ale dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului cu afatinib, aşa cum este prezentat în tabelul următor:*

***Tabel:*** *Ajustarea dozelor în cazul reacţiilor adverse*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Reacţii adverse*** *|* ***Dozele recomandate*** *|*

*|* ***CTCAE\*a*** *| |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Grad 1 sau Grad 2 | Nu necesită | Nu necesită |*

*| | întrerupere\*b | ajustarea dozei |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Grad 2 | Întrerupere până | Continuare cu |*

*| (prelungită\*c sau | la Grad 0 sau | reducerea dozei |*

*| intolerabilă) sau | Grad 1\*b | cu câte 10 mg\*d |*

*| Grad > 3 | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*\*a. Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale NCI*

*\*b. În caz de diaree, trebuie administrate imediat medicamente antidiareice (de exemplu loperamidă), iar administrarea acestora va continua în diareea persistentă până când diareea încetează.*

*\*c. > 48 de ore de diaree şi/sau > 7 zile de erupţie cutanată tranzitorie*

*\*d. Dacă pacientul nu tolerează 20 mg/zi, trebuie luată în considerare întreruperea permanentă a administrării afatinibului*

***V. Criterii de reducere a dozei/întrerupere temporară/definitivă a tratamentului:***

*• acutizarea sau agravarea simptomelor respiratorii impune întreruperea administrării medicamentului până la stabilirea diagnosticului; dacă este diagnosticată boala pulmonară interstiţială, trebuie întreruptă administrarea afatinibului şi iniţiat tratamentul corespunzător.*

*• apariţia diareei severe impune fie întreruperea temporară fie reducerea dozei fie întreruperea permanentă a tratamentului cu afatinib.*

*• apariţia reacţiilor cutanate severe necesită fie întreruperea temporară a tratamentului fie reducerea dozei de afatinib.*

*• dezvoltarea leziunilor buloase, pustuloase sau exfoliative severe impun întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu afatinib.*

*• dezvoltarea insuficienţei hepatice severe, impune oprirea administrării afatinibului.*

*• apariţia keratitei ulcerative, impune întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu afatinib.*

*• reducerea fracţiei de ejecţie impune întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului.*

*• apariţia insuficienţei renale severe impune întreruperea definitivă a tratamentului cu afatinib (clearance al creatininei < 30 mL/min).*

***VI. Perioada de tratament:*** *Tratamentul va continua până la progresia bolii sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.*

***VII. Monitorizarea tratamentului***

*Pacienţii vor fi monitorizaţi:*

*• imagistic (CT sau RMN sau PET)*

*• periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru depistarea semnelor sau simptomelor de boală pulmonară interstiţială.*

*• periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru apariţia sau agravarea erupţiilor cutanate.*

*• periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru apariţia reacţiilor adverse severe (ca de exemplu diaree, erupţii cutanate/acnee, paronichie şi stomatită) în special la pacienţii de sex feminin, la cei cu greutate mică şi la cei cu insuficienţă renală preexistentă.*

*• periodic pentru identificarea disfuncţiei hepatice.*

*• periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru identificarea afectării cardiace (va fi evaluată inclusiv FEvs), la pacienţii cu factori de risc cardiovascular şi cei cu afecţiuni care pot influenţa FEVS.*

*• periodic sau ori de câte ori este indicat clinic pentru identificarea şi tratarea afecţiunilor oculare.*

*• periodic pentru detectarea insuficienţei renale.*

***VIII. Prescriptori***

*Iniţierea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.*

**#M14**

***DCI: BOSUTINIBUM***

***I. Indicaţie:***

*1. Leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia şi/sau BCR-ABL pozitiv*

***II. Criterii de includere:***

*- pacienţi adulţi cu leucemie mieloidă cronică cu cromozom Philadelphia şi/sau BCR-ABL pozitiv în fază cronică, fază accelerată sau fază blastică, trataţi anterior cu unul sau mai mulţi inhibitori de tirozinkinază şi la care administrarea de imatinib, nilotinib şi dasatinib nu este considerată o opţiune terapeutică adecvată.*

***III. Criterii de excludere de la tratament:***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*- Insuficienţă hepatică*

***IV. Tratament:***

***Doze:***

*- doza uzuală este de 500 mg/zi, în administrare continuă.*

*- tratamentul se continuă în mod cronic, până la o eventuală apariţie a eşecului terapeutic.*

***Ajustări sau modificări ale dozei:***

*-* ***Manifestări toxice hematologice*** *(neutropenie, trombocitopenie) - reduceri de doză recomandate:*

*• dacă numărul absolut de neutrofile este < 1000/mmc şi/sau trombocite sub 50.000/mmc: se opreşte bosutinibul până la creşterea neutrofilelor peste 1000/mmc şi a trombocitelor peste 50.000/mmc.*

*• se reia tratamentul la aceeaşi doză dacă corecţia acestor parametri s-a realizat într-un interval mai mic de 2 săptămâni. Dacă aceste valori rămân scăzute la mai mult de două săptămâni, se reia bosutinib în doză redusă cu 100 mg/zi, iar dacă citopeniile recidivează, se scade cu încă 100 mg doza de bosutinib după refacere, la reluarea tratamentului.*

*• dozele sub 300 mg nu au fost evaluate.*

*-* ***Manifestări toxice de cauza nehematologică:***

*• În cazul apariţiei unei toxicităţi non-hematologice semnificativă din punct de vedere clinic, de intensitate moderată sau severă, tratamentul cu bosutinib trebuie întrerupt şi acesta poate fi reluat cu doza de 400 mg o dată pe zi, imediat după dispariţia toxicităţii. Reescaladarea ulterioară la 500 mg/zi este posibilă dacă este adecvat din punct de vedere clinic.*

*• Toxicitate hepatică:*

*- dacă transaminazele cresc la peste 5 x limita superioară a normalului, tratamentul se întrerupe până la scăderea acestora sub 2.5 x şi poate fi reluat apoi la 400 mg.*

*- dacă scăderea transaminazelor sub valoarea 2.5 x durează peste 4 săptămâni, este de luat în considerare oprirea tratamentului cu bosutinib.*

*- de asemenea, dacă apar creşteri ale transaminazelor >/= 3 x faţă de limita superioară a normalului concomitent cu o hiperbilirubinemie > 2 x limita superioară a normalului, iar fosfataza alcalină este sub 2 x limita superioară a normalului, tratamentul cu bosutinib trebuie întrerupt.*

*• Diaree severă (grad 3 - 4 conform Criteriilor de terminologie comună pentru reacţiile adverse ale Institutului Naţional de Cancer (NCI CTCAE)): întrerupere şi reluare la doza de 400 mg după scăderea toxicităţii la un grad </= 1.*

*-* ***insuficienţă renală moderată*** *(valoarea CrCL între 30 şi 50 ml/min, calculată pe baza formulei Cockroft-Gault), doza recomandată de bosutinib este de 400 mg zilnic*

*-* ***insuficienţă renală severă*** *(valoarea CrCL < 30 ml/min, calculată pe baza formulei Cockroft-Gault), doza recomandată de bosutinib este de 300 mg zilnic*

***Monitorizarea tratamentului:***

*- definirea răspunsului la tratament şi monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).*

*- monitorizare hepatică şi renală.*

*- risc de reactivare a hepatitei VHB+; testare pentru infecţie VHB înaintea începerii tratamentului; monitorizare atentă a purtătorilor de VHB pentru depistarea de semne şi simptome ale infecţiei active cu VHB, pe toată durata tratamentului şi apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia.*

*- precauţie la pacienţii cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidenţierea unui efect asupra intervalului QTc; efectuarea unei ECG iniţiale înainte de începerea tratamentului cu bosutinib precum şi ulterior, periodic, pe parcursul terapiei.*

*- Hipokaliemia şi hipomagneziemia trebuiesc corectate înainte de administrarea bosutinib şi trebuiesc monitorizate periodic pe parcursul terapiei.*

*- Patologia gastrointestinal preexistentă poate interfera cu administrarea de bosutinib.*

***Criterii de întrerupere a tratamentului:***

*1. Intoleranţa la tratament*

*2. Eşec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).*

***V. Prescriptori:***

*- iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie (sau oncologie medicală, după caz)*

*- continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.*

**#M14**

***DCI: AXITINIBUM***

***I. Definiţia afecţiunii*** *- Carcinomul cu celule renale*

*Axitinibum este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu carcinom renal în stadiu avansat după eşecul tratamentului anterior cu sunitinib sau cu un medicament din clasa citokinelor.*

***II. Stadializarea Carcinomului cu celule renale*** *- stadiul IV conform clasificării TNM*

***III. Criterii de includere:***

*• diagnostic de carcinom cu celule renale clare, confirmat histologic sau citologic, stadiul avansat/metastatic (stadiul IV)*

*• progresia bolii neoplazice, în urma administrării terapiei de primă linie cu sunitinib sau citokine, evidenţiată utilizând criteriile RECIST*

*• vârstă > 18 ani*

*• probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă:*

*- număr absolut neutrofile >/= 1500 celule/mm3;*

*- trombocite >/= 75,000 celule/mm3;*

*- hemoglobină >/= 9.0 g/dL;*

*- AST and ALT </= 2.5 x limita superioară a valorilor normale, iar în cazul prezenţei metastazelor hepatice, AST and ALT </= 5.0 x limita superioară a valorilor normale;*

*- bilirubina totală </= 1.5 x limita superioară a valorilor normale;*

*- creatinină serică </= 1.5 x limita superioară a valorilor normale sau ClCr >/= 60 mL/min;*

*- valori normale ale TA (TA sistolică < 140 mmHg, TA distolică < 90 mmHg);*

*- FEVS normală.*

***IV. Criterii de excludere:***

*• administrarea a două sau mai multe tratamente sistemice pentru stadiul metastatic*

*• infarct miocardic acut, angină instabilă, AVC, AIT, by-pass coronarian, montare stent coronarian, în ultimele 12 luni*

*• TVP, TEP, în ultimele 6 luni*

*• insuficienţă cardiacă clasa III sau IV NYHA*

*• ulcer peptic activ, în ultimele 6 luni, netratat*

*• sângerări gastro-intestinale active în ultimele 3 luni, manifestate prin hematemeză, hematochezie, melenă, care nu au fost determinate de neoplasm şi pentru care nu există dovezi de rezoluţie documentate endoscopic*

*• diateze hemoragice, coagulopatii*

*• plăgi dehiscente*

*• fracturi, ulcere, leziuni greu vindecabile*

*• sarcină*

*• hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi*

*• insuficienţă hepatică severă (clasa child-pugh C)*

*• clearance-ul creatininei < 15 ml/min.*

*Atenţionări:*

*• Axitinib trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii care prezintă risc pentru evenimente arteriale embolice şi trombotice sau care au astfel de antecedente.*

*• Dacă pentru un eveniment hemoragic este necesară intervenţia medicală, se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu axitinib.*

*• Terapia cu axitinib trebuie întreruptă cu cel puţin 24 de ore înainte de o intervenţie chirurgicală programată; decizia de reîncepere a terapiei cu axitinib după intervenţia chirurgicală trebuie să se bazeze pe judecata clinică privind vindecarea adecvată a plăgii.*

*• Pacienţii cu hipotiroidism trebuie trataţi conform practicilor medicale standard, înainte de instituirea tratamentului cu axitinib.*

*• Sucul de grapefruit trebuie evitat în timpul tratamentului cu axitinib.*

***V. Tratament***

***Doza recomandată şi mod de administrare:***

*Doza recomandată este de axitinib 5 mg de două ori pe zi.*

*Pacienţii vârstnici (cu vârsta >/= 65 ani): Nu este necesară ajustarea dozei.*

*Insuficienţă renală: Nu este necesară ajustarea dozei.*

*Insuficienţă hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării axitinib la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară (clasa Child-Pugh A). Se recomandă scăderea dozei în cazul administrării axitinib la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) (de exemplu, doza iniţială trebuie scăzută de la 5 mg de două ori pe zi la 2 mg de două ori pe zi). Nu se recomandă administrarea de axitinibum pacienţilor cu insuficienţă hepatică severă (Clasa Child-Pugh C).*

***Ajustări ale dozei:*** *Este recomandată creşterea sau scăderea dozei, în funcţie de siguranţa şi toleranţa individuală.*

*Doza poate fi crescută la axitinib 7 mg de două ori pe zi la pacienţii care tolerează doza iniţială de 5 mg de două ori pe zi fără reacţii adverse > gradul 2 (adică fără reacţii adverse severe, în conformitate cu Criteriile de terminologie comună pentru reacţiile adverse [CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events]) timp de două săptămâni consecutive, cu excepţia cazului în care tensiunea arterială a pacientului este mai mare de 150/90 mmHg sau pacientului i se administrează tratament antihipertensiv.*

*Ulterior, utilizând aceleaşi criterii, doza poate fi crescută la maximum 10 mg axitinib de două ori pe zi la pacienţii care tolerează doza de axitinib de 7 mg de două ori pe zi.*

*Atunci când este necesară reducerea dozei, doza de axitinib poate fi redusă la 3 mg de două ori pe zi şi, în continuare, la 2 mg de două ori pe zi.*

***Criterii de reducere a dozei/întrerupere temporară/definitivă a tratamentului:***

***1.*** *agravarea insuficienţei cardiace necesită fie întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu sau fără reducerea dozei de axitinib*

***2.*** *persistenţa hipertensiunii arteriale, în pofida utilizării medicamentelor antihipertensive impune reducerea dozei de axitinib; la pacienţii care dezvoltă hipertensiune arterială severă, se impune întreruperea temporară a axitinibului şi reiniţierea tratamentului cu o doză mai mică, după ce pacientul devine normotensiv.*

***3.*** *prezenţa semnelor sau simptomelor sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă, impune întreruperea definitivă a tratamentului cu axitinib*

***4.*** *proteinuria moderată până la severă, impune reducerea dozei de axitinib sau întreruperea temporară a tratamentului cu axitinib*

***5.*** *insuficienţa hepatică moderată impune scăderea dozei de axitinib (a se vedea mai sus)*

***6.*** *scăderea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng impune reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului*

***7.*** *apariţia IMA, AVC sau AIT impun oprirea definitivă a terapiei*

***8.*** *apariţia perforaţiilor sau fistulelor gastro-intestinale impun întreruperea definitivă a tratamentului*

***9.*** *apariţia evenimentelor trombotice venoase impun oprirea terapiei*

***10.*** *apariţia evenimentelor hemoragice impun întreruperea definitivă a tratamentului*

***Perioada de tratament:*** *Tratamentul va continua până la progresia bolii sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.*

***VI. Monitorizarea tratamentului***

*Pacienţii vor fi monitorizaţi:*

*• imagistic, prin examen CT/RMN*

*• periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru depistarea semnelor sau simptomelor de insuficienţă cardiacă*

*• periodic, pentru evaluarea FEvs*

*• periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru depistarea hipertensiunii arteriale şi trataţi corespunzător, cu terapie antihipertensivă standard; dacă se întrerupe axitinib, pacienţii cărora li se administrează medicamente antihipertensive trebuie monitorizaţi pentru a depista apariţia hipotensiunii arteriale.*

*• periodic sau ori de câte ori este clinic indicat pentru apariţia sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă*

*• periodic, pentru evaluarea funcţiei tiroidiene*

*• periodic pentru detectarea creşterii valorilor hemoglobinei sau hematocritului*

*• periodic, sau ori de câte ori este necesar pentru apariţia evenimentelor venoase embolice şi trombotice şi a evenimentelor arteriale embolice şi trombotice*

*• periodic pentru depistarea simptomelor de perforaţie gastro-intestinală sau fistule sau altor tulburări gastro-intestinale*

*• periodic pentru detectarea afecţiunilor cutanate şi ale ţesutului subcutanat*

*• periodic pentru depistarea agravării proteinuriei şi apariţia sau agravarea insuficienţei renale*

*• periodic pentru identificarea disfuncţiei hepatice.*

***VII. Prescriptori*** *Iniţierea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.*

**#M14**

***DCI: IBRUTINIBUM***

***I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:***

*- Leucemie limfatică cronică (LLC) şi*

*- limfom non-hodgkin cu celule de manta (LCM) recidivant sau refractar.*

***II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT***

***a)*** *pacienţi* ***adulţi*** *(peste 18 ani) cu* ***LLC*** *în* ***monoterapie*** *ca tratament de* ***primă linie***

***b)*** *pacienţi* ***adulţi*** *(peste 18 ani) cu* ***LLC care au primit anterior cel puţin o linie*** *de tratament, în* ***monoterapie***

***c)*** *pacienţii* ***adulţi*** *(peste 18 ani) cu* ***LCM*** *care* ***nu au răspuns*** *sau* ***au recăzut*** *după tratamentul administrat anterior, în* ***monoterapie***

***d) boala activă: minim 1 criteriu*** *IWCLL 2008 îndeplinit*

***e) diagnostic confirmat*** *de LLC/sau LCM (prin* ***imunofenotipare*** *prin citometrie în flux sau examen histopatologic cu* ***imunohistochimie****)*

***III. CRITERII DE EXCLUDERE***

*- Leucemie prolimfocitară (LPL) sau istoric sau suspiciune de transformare Richter*

*- Anemie hemolitică autoimună sau purpură trombocitopenică imună necontrolată*

*- Boală cardiovasculară clinic semnificativă, precum aritmii simptomatice necontrolate, insuficienţă cardiacă congestivă sau infarct miocardic în ultimele 6 luni sau orice altă afectare cardiacă clasa NYHA 3 sau 4.*

*- Infecţie sistemică activă necontrolată, bacteriană, virală sau fungică sau alte infecţii sau tratament activ intravenos anti-infecţios.*

*- Infectare cu HIV sau orice altă infecţie sistemică necontrolată*

*- Insuficienţa hepatică severă clasa Child Pugh C*

*- Istoric de accident cerebral vascular sau hemoragie intracraniană în ultimele 6 luni*

***IV. TRATAMENT***

***Doze***

*1. Pentru* ***LLC*** *doza de ibrutinib recomandată este de* ***420 mg (3 capsule de 140 mg) odată pe zi****, administrate oral*

*2. Pentru* ***LCM*** *doza de ibrutinib recomandată este de* ***560 mg (4 caps de 140 mg) odată pe zi****, administrate oral*

***Mod de administrare***

*Ibrutinibul trebuie administrat oral odată pe zi cu un pahar cu apă la aproximativ aceeaşi oră în fiecare zi. Capsulele se înghit întregi, nu se deschid, nu se sparg, nu se mestecă. Se pot lua înainte sau după masă.*

***Contraindicaţii***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

*- La pacienţii trataţi cu IBRUTINIB este* ***contraindicată utilizarea preparatelor pe bază de plante ce conţin sunătoare****.*

***Ajustarea dozelor***

*- tratamentul cu ibrutinib trebuie* ***întrerupt*** *pentru oricare* ***toxicitate non-hematologică grd. >/= 3, neutropenie grd. >/= 3 cu infecţie sau febră sau toxicitate hematologică grd. 4.*** *După rezolvarea completă sau reducerea toxicităţii la grd. 1, tratamentul se reia cu aceeaşi doză. Dacă toxicitatea reapare, la reluarea tratamentului doza se reduce cu 1 caps (140 mg)/zi; dacă este nevoie, doza zilnică se mai poate reduce cu o capsulă/zi.*

*- dacă toxicitatea persistă sau reapare după 2 reduceri de doză, se renunţă la tratamentul cu ibrutinib.*

*- pentru pacienţii vârstnici nu este necesară ajustarea dozei.*

*- insuficienţa renală - nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală. La pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) IBRUTINIB se va administra numai dacă beneficiile depăşesc riscurile, iar pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape pentru semne de toxicitate.*

*- insuficienţa hepatică - la pacienţii cu funcţia hepatică afectată uşor sau moderat (Child-Pugh cls A şi B) doza recomandată este de 280 mg, respectiv 140 mg, cu monitorizarea semnelor de toxicitate. Nu este recomandată administrarea ibrutinib la pacienţii cu disfuncţie hepatică severă.*

*-* ***Interacţiuni medicamentoase*** *- Medicamentele care au un mecanism de acţiune care inhibă puternic sau moderat CYP3A potenţează acţiunea ibrutinib şi trebuie evitate. Dacă este absolut necesară folosirea unui asemenea medicament se recomandă întreruperea temporară a ibrutinib sau reducerea dozei la 140 mg (1 caps)/zi cu monitorizare atentă. Nu este necesară ajustarea dozei când se asociază cu medicamente care inhibă uşor CYP3A.*

***Perioada de tratament.***

*Tratamentul va fi administrat atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.*

***MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ŞI PERIODICITATE)***

*Se recomandă monitorizarea atentă pentru orice semne sau simptome de toxicitate hematologică (febră şi infecţii, sângerare, sdr. de leucostază) sau non-hematologică.*

*Se recomandă controlul lunar sau mai frecvent, la nevoie, al hemogramei, funcţia hepatică, renală, electroliţi; monitorizare EKG la pacienţii cu probleme cardiace.*

*Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia febrei, neutropeniei şi infecţiilor şi trebuie instituită terapia antiinfecţioasă adecvată, după caz.*

*Se va monitoriza lunar hemoleucograma completă - citopenie.*

*La pacienţii cu factori de risc cardiac, infecţii acute şi antecedente de fibrilaţie atrială se recomandă monitorizarea clinică periodică a pacienţilor pentru fibrilaţie atrială. Pacienţii care dezvoltă simptome de aritmii sau dispnee nou instalată trebuie evaluaţi clinic şi ECG.*

*Se recomandă monitorizarea cu atenţie a pacienţilor care prezintă volum tumoral crescut înainte de tratament şi luarea măsurilor corespunzătoare pentru sindromul de liză tumorală.*

*Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia cancerului cutanat de tip non-melanom*

***CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT***

*Eficienţa tratamentului cu ibrutinib în LLC şi LCM se apreciază după:*

*- criterii hematologice: dispariţia/reducerea limfocitozei din măduva/sânge periferic, corectarea anemiei şi trombopeniei- şi*

*- clinic: reducerea/dispariţia adenopatiilor periferice şi organomegaliilor, a semnelor generale.*

***CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI***

*Tratamentul cu ibrutinib se întrerupe:*

*- când apare progresia bolii sub tratament şi se pierde beneficiul clinic;*

*- când apare toxicitate inacceptabilă sau toxicitatea persistă după două scăderi succesive de doză;*

*- când pacientul necesită obligatoriu tratament cu unul din medicamentele incompatibile cu administrarea ibrutinib;*

*- sarcina.*

***PARTICULARITĂŢI***

*-* ***Limfocitoza*** *ca efect farmacodinamic*

*• după iniţierea tratamentului, la aproximativ trei sferturi dintre pacienţii cu LLC trataţi cu IBRUTINIB, s-a observat o creştere reversibilă a numărului de limfocite (de exemplu o creştere de >/= 50% faţă de valoarea iniţială şi un număr absolut > 5000/mcl), deseori asociată cu reducerea limfadenopatiei.*

*• această limfocitoză observată reprezintă un efect farmacodinamic şi NU trebuie considerată boală progresivă, în absenţa altor constatări clinice.*

*• apare de obicei în primele câteva săptămâni de tratament cu IBRUTINIB (durata mediană de timp 1,1 săptămâni) şi de obicei dispare într-un interval median de timp de 18,7 săptămâni la pacienţii cu LLC.*

*- IBRUTINIB* ***nu trebuie administrat cu suc de grepfrut sau portocale de Sevilia****.*

*-* ***Warfarina sau alţi antagonişti ai vitaminei K nu*** *trebuie administraţi concomitent cu IBRUTINIB. Trebuie evitate suplimentele cum ar fi* ***uleiul de peşte*** *şi* ***preparatele cu vitamina E****.*

*- Tratamentul cu IBRUTINIB* ***trebuie întrerupt pentru un interval minim de 3 - 7 zile pre- şi post-operator*** *în funcţie de tipul intervenţiei chirurgicale şi riscul de sângerare.*

*- În caz de* ***leucostază*** *trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu IBRUTINIB.*

***V. PRESCRIPTORI***

*- Medici specialişti hematologi (sau, după caz, specialişti de oncologie medicală, dacă în judeţ nu există hematologi).*

*- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.*

**#M14**

***DCI: AFLIBERCEPTUM***

***I. Definiţia afecţiunii - Cancer colorectal metastatic***

*Tratamentul cu Afliberceptum este indicat în tratamentul pacienţilor adulţi cu cancer colorectal metastatic (CCRm): în asociere cu chimioterapia cu irinotecan/5-fluorouracil/acid folinic (FOLFIRI) la adulţii cu CCRm rezistent sau care a progresat după o schemă de tratament pe bază de oxaliplatină.*

*Stadializare - Cancer colorectal metastatic - stadiul IV conform clasificării TNM*

***II. Criterii de includere:***

*1. diagnostic de adenocarcinom la nivelul colonului sau rectului (determinat histologic sau citologic),*

*2. boală metastatică care nu poate beneficia de un tratament potenţial curativ (chirurgical)*

*3. pacienţi care au urmat un singur regim chimioterapic (pe bază de oxaliplatină) pentru patologia metastatică, în timpul sau în urma căruia s-a înregistrat progresia bolii; pacienţi trataţi anterior cu chimioterapie adjuvantă pe bază de oxaliplatină şi care au prezentat evoluţie a bolii în timpul sau în decursul a 6 luni de la finalizarea chimioterapiei adjuvante,*

***III. Criterii de excludere:***

*1. tratament anterior cu irinotecan,*

*2. intervenţia chirurgicală majoră în ultimele 28 de zile*

*3. vârsta sub 18 ani,*

*4. metastaze cerebrale,*

*5. infarct miocardic, angină pectorală severă/instabilă, grefă coronariană periferică/by-pass coronarian, AVC, atac ischemic tranzitor, ICC clasa III sau IV NYHA, în ultimele 6 luni,*

*6. infecţie HIV/SIDA,*

*7. proteinurie > 500 mg/24 h,*

*8. hipertensiune necontrolată (grad >/= 2 conform NCI CTCAE v. 3),*

*9. hemoragie severă,*

*10. tromboză venoasă profundă sau evenimente tromboembolice în ultima lună necontrolate terapeutic,*

*11. coagulopatie (INR > 1,5 în lipsa terapiei cu antagonist de vitamină K),*

*12. pacienţi care urmează tratament anticoagulant cu doze variabile de warfarină şi/sau INR > 3.*

*13. răni greu vindecabile sau fracturi neconsolidate*

*14. deficit de dihidropirimidin dehidrogenază (DPD),*

*15. afecţiuni ale intestinului subţire sau colonului (enteropatie, diaree cronică, obstrucţie intestinală),*

*16. funcţia deficitară a măduvei spinării: neutrofile < 1,5 x 109/L, trombocite < 100 x 109/L, hemoglobină < 9,0 g/dL,*

*17. creatinină serică > 1,5 x LSN (limita superioară a valorii normale); clearance-ul creatininei < 60 ml/min (pentru valoarea creatininei 1,0 - 1,5 x LSN),*

*18. probe hepatice: bilirubină totală > 1,5 x LSN pentru pacienţii fără metastaze, transaminaze şi fosfataza alcalină > 3 x LSN dacă nu prezintă metastaze (> 5 x LSN dacă există metastaze), sindrom Gilbert,*

*19. sarcină, alăptare,*

*20. tratament cu agenţi anticonvulsivanţi inductori CYP3A4 (fenitoină, fenobarbital, carbamazepină) care nu a fost întrerupt după 7 zile.*

***Atenţionări:***

*Au fost raportate:*

*• risc crescut de hemoragie (inclusiv evenimente hemoragice severe, uneori letale),*

*• perforaţie GI (gastrointestinală) cu risc letal,*

*• formarea de fistule cu localizare GI şi non-GI,*

*• risc crescut de HTA grad 3 - 4,*

*• evenimente trombotice arteriale (ETA),*

*• evenimente tromboembolice venoase (ETV, embolie pulmonară),*

*• proteinurie severă, sindrom nefrotic şi microangiopatie trombotică,*

*• neutropenie şi complicaţii (neutropenie febrile sau infecţie neutropenică),*

*• diaree severă,*

*• reacţii de hipersensibilitate severă (bronhospasm, dispnee, angioedem şi anafilaxie),*

*• potenţial de compromitere a cicatrizării plăgilor (dehiscenţă a leziunilor, scurgeri la nivelul liniei de anastomoză), Se va opri administrarea acestui medicament cu cel puţin 4 săptămâni înainte de data planificată pentru intervenţia chirurgicală şi nu se va relua cel puţin 4 săptămâni după intervenţia chirurgicală majoră, până la vindecarea completă a plăgii.*

*• osteonecroză de maxilar,*

*• sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR),*

*Contraindicaţii: Hipersensibilitate la aflibercept sau la oricare dintre excipienţii.*

***IV. Tratament: Doza recomandată şi mod de administrare:***

*Doza recomandată de aflibercept este de 4 mg/kg, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră, urmată de schema de tratament FOLFIRI.*

*Acesta este considerat un ciclu de tratament.*

*Schema de tratament FOLFIRI care trebuie utilizată este:*

*- irinotecan 180 mg/m2 în perfuzie iv cu durata de 90 minute*

*- acid folinic (amestec racemic) 400 mg/m2 în perfuzie iv cu durata de 2 ore, administrate în acelaşi timp în ziua 1, utilizând o linie de perfuzie în "Y",*

*- 5-fluorouracil (5-FU) 400 mg/m2 în bolus iv,*

*- 5-FU în doză de 2400 mg/m2 perfuzie iv continuă cu durata de 46 de ore. Ciclul de tratament se repetă la intervale de 2 săptămâni.*

*Pacienţii vârstnici (>/= 65 ani): La persoanele vârstnice nu sunt necesare ajustări ale dozei.*

*Insuficienţă renală: Nu există studii oficiale efectuate cu aflibercept la pacienţi cu insuficienţă renală. În insuficienţa renală uşoară până la moderată, datele clinice sugerează faptul că nu sunt necesare modificări ale dozei iniţiale. La pacienţii cu insuficienţă renală severă există date foarte limitate; prin urmare, aceşti pacienţi trebuie trataţi cu precauţie.*

*Insuficienţă hepatică: Nu există studii oficiale efectuate la pacienţi cu insuficienţă hepatică. În insuficienţa hepatică uşoară până la moderată, datele clinice sugerează că nu sunt necesare modificări ale dozei de aflibercept. La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă nu există date privind administrarea afliberceptului.*

***Modificări ale dozei***

*Tratamentul trebuie întrerupt în caz de (la latitudinea medicului curant):*

*1. hemoragie severă,*

*2. perforaţie GI,*

*3. formare de fistule,*

*4. HTA necontrolată, crize hipertensive, encefalopatie hipertensivă,*

*5. ETA (eveniment tromboembolic arterial),*

*6. ETV (eveniment tromboembolic venos) grad 4 (inclusiv embolie pulmonară),*

*7. sindrom nefrotic sau MAT (microangiopatie trombotică),*

*8. reacţii severe de hipersensibilitate,*

*9. compromiterea cicatrizării plăgilor care necesită intervenţie medicală,*

*10. SEPR (cunoscut şi ca sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă-SLPR).*

***Întreruperea temporară a tratamentului*** *se recomandă în următoarele situaţii:*

*1. cu cel puţin 4 săptămâni înainte de o intervenţie chirurgicală electivă*

*2. neutropenie sau trombocitopenie - până când nr. neutrofilelor >/= 1,5 x 109/l sau nr. trombocitelor >/= 75 x 109/l.;*

*3. neutropenie febrilă sau sepsis neutropenic - întreruperea tratamentului şi ulterior reducerea dozei de irinotecan cu 15 - 20%; în caz de recurenţă se scade doza de 5-FU cu 20%; poate fi scăzută şi doza de aflibercept la 2 mg/kg.; poate fi utilizat factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF)*

*4. reacţii de hipersensibilitate uşoare, moderate, severe - întreruperea tratamentului şi utilizarea medicamentului adecvat,*

*5. hipertensiune arterială - întreruperea tratamentului, reducerea dozei la 2 mg/kg,*

*6. proteinuria - întreruperea tratamentului până când proteinuria < 2 g pe 24 ore; ulterior se reduce doza,*

*7. stomatită severă şi sindrom eritrodistezic palmo-plantar - întreruperea şi reducerea dozei de 5-FU cu 20%,*

*8. diaree severă - reducerea dozei de irinotecan cu 15 - 20%; dacă reapare diareea, se reduc dozele de 5-FU cu 20%; se pot utiliza antidiareice şi tratamentul poate fi întrerupt.*

***Perioada de tratament:*** *Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau apariţia unei toxicităţi inacceptabile.*

***V. Monitorizarea tratamentului***

*1. imagistic - evaluarea prin ex CT/RMN;*

*2. înainte de iniţierea tratamentului şi înaintea fiecărui ciclu - hemograma completă, funcţia renală, proteinuria şi creatinina serică;*

*3. periodic sau ori de câte ori este clinic indicat pentru depistarea:*

*• simptomelor de sângerare GI şi alte tipuri de sângerări severe,*

*• disfuncţiei hepatice (AST, ALT, bilirubină),*

*• TA şi EKG (interval QTc),*

*• fistulelor,*

*• evenimentelor venoase şi arteriale embolice şi trombotice,*

*• apariţia reacţiilor de hipersensibilitate,*

*• depistarea simptomelor de diaree şi deshidratare.*

***VI. Prescriptori***

*Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.*

**#M14**

***DCI: OLAPARIBUM***

***I. Indicaţii:*** *în monoterapie ca tratament de întreţinere la paciente adulte cu carcinom ovarian seros epitelial de grad înalt recidivat cu mutaţie BRCA (germinală şi/sau somatică), neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară, sensibile la medicamente pe bază de platină, cu răspuns (complet sau parţial) la chimioterapie pe bază de platină.*

***II. Criterii de includere:***

*a. vârstă peste 18 ani;*

*b. ECOG 0 - 2;*

*c. diagnostic de carcinom ovarian seros epitelial de grad înalt recidivat inclusiv neoplazie de trompă uterină şi neoplazie peritoneală primară*

*d. stadiile III sau IV de boală conform clasificării FIGO*

*e. mutaţia BRCA (germinală şi/sau somatică) prezentă*

*f. boală sensibilă la sărurile de platină (progresia bolii neoplazice la peste 6 luni de la întreruperea chimioterapiei)*

*g. obţinerea unui răspuns terapeutic (complet sau parţial) după administrarea ultimului regim chimioterapic pe bază de platină) - criteria RECIST sau GCIG (CA125)*

*h. Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă:*

*i. număr absolut neutrofile >/= 1,5 x 109/L*

*ii. leucocite > 3 x 109/L*

*iii. trombocite >/= 100 x 109/L*

*iv. hemoglobină >/= 9,0 g/dL*

*v. AST and ALT </= 2,5 x limita superioară a valorilor normale, iar în cazul prezenţei metastazelor hepatice, AST and ALT </= 5,0 x limita superioară a valorilor normale;*

*vi. bilirubina totală </= 1,5 x limita superioară a valorilor normale*

*vii. creatinină serică </= 1,5 x limita superioară a valorilor normale*

***III. Criterii de excludere/întrerupere:***

*a. persistenţa toxicităţilor de grad >/= 2 CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei anticanceroase (cu excepţia alopeciei)*

*b. sindrom mielodisplazic sau leucemie mieloidă acută*

*c. tratament anterior cu inhibitori PARP*

*d. efectuarea radioterapiei (cu excepţia celei efectuate în scop paleativ), în ultimele 2 săptămâni*

*e. metastaze cerebrale necontrolate terapeutic*

*f. intervenţie chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni*

*g. infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni sau alte afecţiuni cardiace necontrolate*

*h. administrarea de medicament cu metabolizare prin CYP3A4 (ex. antifungice, antivirale, anticonvulsivante, antiepiletice, tuberculostatice etc.)*

*i. hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi*

*j. sarcină sau alăptare*

***IV. Durata tratamentului:*** *până la progresie sau apariţia de toxicităţi inacceptabile;*

***V. Forma de administrare:***

*400 mg (8 capsule a 50 mg) x 2/zi p.o; la nevoie, doza se scade la 200 mg x 2/zi şi ulterior la 100 mg x 2/zi*

***VI. Monitorizare:***

*a. Imagistic prin examen CT/RMN*

*b. hemoleucograma - lunar*

***VII. Situaţii particulare*** *(analizate individual) în care beneficiul clinic al administrării medicamentului depăşeşte riscul:*

*a. utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici şi moderaţi ai izoenzimei CYP3A*

*b. insuficienţă renală moderată (clearance-ul creatininei < 50 ml/min) sau severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)*

*c. status de performanţă ECOG 2-4*

*d. persistenţa toxicităţii hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor şi neutrofilelor de grad > 1 CTCAE)*

*e. paciente obeze (IMC > 30 kg/m2) sau subponderale (IMC < 18 kg/m2)*

***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.*

**#M13**

***DCI: TERIFLUNOMIDUM***

*1. Indicaţii terapeutice*

*TERIFLUNOMIDUM este indicat la adulţi pentru tratamentul pacienţilor cu scleroză multiplă recurent-remisivă.*

*2. Mod de administrare*

*Doza recomandată pentru Teriflunomidă este de 14 mg, o dată pe zi. Teriflunomida poate fi administrată împreună cu sau fără alimente.*

*3. Contraindicaţii*

*- Hipersensibilitate la TERIFUNOMIDUM*

*- Pacienţi cu insuficienţă hepatică severă (clasa C Child-Pugh).*

*- Femei gravide sau femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu teriflunomidă şi după acesta, atât timp cât concentraţiile plasmatice sunt mai mari de 0,02 mg/l. Trebuie exclusă existenţa sarcinii înainte de începerea tratamentului*

*- Femei care alăptează*

*- Pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă, de exemplu SIDA.*

*- Pacienţi cu funcţie medulară semnificativ deprimată sau cu anemie, leucopenie, neutropenie sau trombocitopenie semnificative.*

*- Pacienţi cu infecţie activă severă, până la vindecarea acesteia.*

*- Pacienţi cu insuficienţă renală severă, care efectuează şedinţe de dializă, deoarece experienţa clinică disponibilă la acest grup de pacienţi este insuficientă.*

*- Pacienţi cu hipoproteinemie severă, de exemplu în cazul sindromului nefrotic.*

*4. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare*

*a. Monitorizare:*

*1. Înainte de începerea tratamentului cu teriflunomidă, trebuie evaluate următoarele:*

*1. Tensiunea arterială*

*2. Alanin aminotransferaza (ALT/glutamopiruvat transferaza serică GPTS)*

*3. Hemoleucograma completă, inclusiv numărătoarea diferenţiată a leucocitelor şi numărul de trombocite.*

*2. În timpul tratamentului cu teriflunomidă, trebuie monitorizate următoarele:*

*4. Tensiunea arterială*

*5. Alanin aminotransferaza (ALT/glutamopiruvat transferaza serică GPTS)*

*6. Hemoleucograme complete trebuie efectuate pe baza semnelor şi simptomelor (de exemplu infecţii) din timpul tratamentului.*

*b. Reacţii hepatice:*

*În cazul unor creşteri ale valorilor ALT (GPTS) cuprinse între 2 ori şi 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN), monitorizarea trebuie efectuată săptămânal. Tratamentul cu teriflunomidă trebuie întrerupt dacă se suspectează leziuni hepatice; trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu teriflunomidă dacă se confirmă creşterea valorilor enzimelor hepatice (de peste 3 ori LSVN)*

*Medicamentul trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii care consumă cantităţi crescute de alcool etilic.*

*Deoarece teriflunomida se leagă în proporţie mare de proteinele plasmatice, iar această legare este dependentă de concentraţia de albumină, este de aşteptat ca valorile concentraţiei plasmatice ateriflunomidei libere să fie crescute la pacienţii cu hipoproteinemie, de exemplu în cazul sindromului nefrotic. Teriflunomida nu trebuie utilizată la pacienţii cu stări de hipoproteinemie severă.*

*c. Procedura de eliminare accelerată:*

*Teriflunomida este eliminată lent din plasmă. În absenţa unei proceduri de eliminare accelerată, durează în medie 8 luni până când se ating concentraţii plasmatice mai mici de 0,02 mg/l, cu toate că, din cauza variabilităţii individuale a clearance-ului substanţei, poate dura până la 2 ani. După întreruperea tratamentului cu teriflunomidă, se poate utiliza oricând o procedură de eliminare accelerată*

*După oprirea tratamentului cu teriflunomidă:*

*7. se administrează colestiramină 8 g de 3 ori pe zi, timp de 11 zile, sau se poate utiliza colestiramină 4 g de trei ori pe zi, în cazul în care colestiramina în doză de 8 g, administrată de trei ori pe zi, nu este bine tolerată,*

*8. alternativ, se administrează pulbere de cărbune activat 50 g la fiecare 12 ore, timp de 11 zile.*

*Cu toate acestea, după oricare dintre procedurile de eliminare accelerată este necesară, de asemenea, verificarea concentraţiilor plasmatice prin 2 teste separate, efectuate la interval de cel puţin 14 zile, şi respectarea unei perioade de aşteptare de o lună şi jumătate între prima concentraţie plasmatică cu valori mai mici de 0,02 mg/l şi momentul concepţiei.*

*d. Infecţii*

*În studiile placebo-controlate, nu a fost observată creşterea apariţiei infecţiilor grave la administrarea teriflunomidei. Cu toate acestea, din cauza efectului imunomodulator al teriflunomidei, dacă un pacient dezvoltă o infecţie gravă, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului, iar înainte de reiniţierea tratamentului trebuie reevaluate beneficiile şi riscurile acestuia.*

*Din cauza timpului de înjumătăţire prelungit, poate fi luată în considerare eliminarea accelerată cu colestiramină sau cărbune activat.*

*Pacienţii cu infecţii active acute sau cronice nu trebuie să înceapă tratamentul cu teriflunomidă până când infecţia (infecţiile) nu se vindecă.*

*e. Reacţii hematologice*

*A fost observată o scădere medie a numărului de leucocite cu mai puţin de 15% faţă de valorile de la momentul iniţial. Ca măsură de precauţie, înaintea iniţierii tratamentului cu teriflunomidă trebuie să fie disponibilă o hemoleucogramă completă, efectuată recent, inclusiv numărătoarea diferenţiată a leucocitelor şi numărul de trombocite, iar în timpul tratamentului cu teriflunomidă trebuie efectuată hemoleucograma completă în funcţie de semnele şi simptomele clinice (de exemplu infecţii). La pacienţii cu anemie, leucopenie şi/sau trombocitopenie pre-existente, precum şi la pacienţii cu funcţia medulară deprimată sau la cei cu risc de mielosupresie, riscul de tulburări hematologice este crescut. Dacă apar astfel de reacţii, trebuie luată în considerare efectuarea procedurii de eliminare accelerată pentru scăderea valorilor plasmatice ale teriflunomidei. În cazurile cu reacţii hematologice severe, inclusiv pancitopenie, trebuie întrerupt tratamentul cu teriflunomidă şi orice tratament mielosupresor concomitent şi trebuie luată în considerare efectuarea procedurii de eliminare accelerată a teriflunomidei.*

*f. Reacţii cutanate*

*În cazul apariţiei stomatitei ulcerative, trebuie întreruptă administrarea teriflunomidei. Dacă se observă reacţii cutanate şi/sau la nivelul mucoaselor care ridică suspiciunea unor reacţii cutanate generalizate importante şi severe (sindrom Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică - sindromul Lyell), trebuie întrerupt tratamentul cu teriflunomidă şi orice alt tratament asociat, posibil implicat, şi trebuie iniţiată imediat procedura de eliminare accelerată. În astfel de cazuri, pacienţii nu trebuie expuşi din nou la teriflunomidă.*

*g. Neuropatie periferică*

*Dacă un pacient tratat cu teriflunomidă dezvoltă o neuropatie periferică confirmată, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului şi efectuarea procedurii de eliminare accelerată.*

*h. Vaccinare*

*Două studii clinice au evidenţiat că vaccinările cu neoantigen inactivat (prima vaccinare) sau cu antigen de rapel (reexpunere) au fost sigure şi eficace în timpul tratamentului cu TERIFLUNOMIDUM.*

*Vaccinarea cu virusuri vii atenuate poate prezenta un risc de infecţii şi, prin urmare, trebuie evitată.*

*9. Schimbarea tratamentului la sau de la teriflunomidă*

*Pe baza datelor clinice legate de administrarea teriflunomidei în asociere cu interferonul beta sau cu acetatul de glatiramer, nu este necesară o perioadă de aşteptare atunci când se iniţiază tratamentul cu teriflunomidă după administrarea de interferon beta sau acetat de glatiramer sau atunci când se începe tratamentul cu interferon beta sau cu acetat de glatiramer după cel cu teriflunomidă.*

*Din cauza timpului de înjumătăţire plasmatică prelungit al natalizumabului, dacă administrarea de teriflunomidă este iniţiată imediat asocierea efectelor imune pot persista timp de până la 2 - 3 luni după întreruperea tratamentului cu natalizumab. De aceea, este necesară precauţie atunci când se efectuează schimbarea de la tratamentul cu natalizumab la tratamentul cu teriflunomidă.*

*10. Prescriptori*

*Medici din specialitatea neurologie adulţi*

**#M14**

***DCI: TALIDOMIDUM***

***I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:***

*- Mielomul multiplu (MM)*

***II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC***

*- pacienţii cu mielom multiplu netratat, cu vârsta >/= 65 de ani sau care nu sunt eligibili pentru chimioterapie cu doze mari, în asociere terapeutică cu melfalan şi prednison sau alte combinaţii conform ghidurilor ESMO sau NCCN.*

*Criterii de iniţiere a tratamentului în mielomul multiplu: conform Ghidul ESMO de practică clinică pentru diagnosticare, tratament şi urmărire\*2 se recomandă iniţierea tratamentului la toţi pacienţii cu mielom activ care îndeplinesc criteriile CRAB (hipercalcemie > 11,0 mg/dl, creatinină > 2,0 mg/ml, anemie cu Hb < 10 g/dl sau leziuni osoase active) şi la cei care prezintă simptome cauzate de boala subiacentă.*

***III. CRITERII DE EXCLUDERE***

*- Hipersensibilitate la talidomidă sau la oricare dintre excipienţii*

*- Femei gravide.*

*- Femei aflate în perioada fertilă, cu excepţia cazurilor în care sunt respectate toate condiţiile din Programul de Prevenire a Sarcinii*

*- Pacienţi incapabili să urmeze sau să respecte măsurile contraceptive necesare*

***IV. DOZE ŞI MOD DE ADMINISTRARE***

*-* ***Asocierea terapeutică cu melfalan şi prednison***

*-* ***Doza*** *recomandată de* ***talidomidă*** *este de* ***200 mg pe zi****, cu administrare orală.*

*- Trebuie utilizat un număr* ***maxim*** *de* ***12 cicluri de câte 6 săptămâni*** *(42 zile).*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Vârsta | NAN | | Număr de | Talidomidă | Melfalan | Prednison |*

*| (ani) | (/µL) | | trombocite | | | |*

*| | | | (/µL) | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| </= 75 | >/= 1500 | ŞI | >/= 100000 | 200 mg pe zi | 0,25 mg/kg | 2 mg/kg |*

*| | | | | | pe zi | pe zi |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| </= 75 | < 1500 | SAU | < 100000 | 200 mg pe zi | 0,125 mg/ | 2 mg/kg |*

*| | dar | | dar | | kg pe zi | pe zi |*

*| | >/= 1000 | | >/= 50000 | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| > 75 | >/= 1500 | ŞI | >/= 100000 | 100 mg pe zi | 0,20 mg/kg | 2 mg/kg |*

*| | | | | | pe zi | pe zi |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| > 75 | < 1500 | SAU | < 100000 | 100 mg pe zi | 0,10 mg/kg | 2 mg/kg |*

*| | dar | | dar | | pe zi | pe zi |*

*| | >/= 1000 | | >/= 50000 | | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*-* ***Precizări legate de administrare:***

*-* ***Talidomida:***

*• doza de talidomidă se administrează* ***o dată pe zi, înainte de culcare****, datorită efectului sedativ asociat cu talidomidă, se cunoaşte că administrarea înainte de culcare îmbunătăţeşte tolerabilitatea generală*

*-* ***Tratament complementar:***

*• se recomandă profilaxia cu anticoagulante şi antiagregante la pacienţii care primesc terapie cu talidomidă.*

***MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ŞI PERIODICITATE)***

*- Pacienţii trebuie* ***monitorizaţi pentru:***

*• evenimente tromboembolice;*

*• neuropatie periferică;*

*• erupţii tranzitorii/reacţii cutanate;*

*• bradicardie,*

*• sincopă,*

*• somnolenţă,*

*• neutropenie şi trombocitopenie.*

*- Poate fi necesară* ***întârzierea, reducerea*** *sau* ***întreruperea*** *dozei, în funcţie de gradul NCI CTC (Criteriile comune de toxicitate ale Institutului Naţional de Oncologie).*

*- Hemograma completă, electroforeza serică şi urinară şi/sau determinarea FLC (lanţuri uşoare libere) serice, a creatininei şi calcemiei trebuie efectuate o dată la fiecare 2 - 3 luni\*1.*

*- În prezenţa* ***durerii osoase****, se recomandă efectuarea radiografiilor osoase, a examinărilor RMN sau CT pentru identificarea unor noi leziuni osoase\*1.*

***CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE***

*Definiţia răspunsului terapeutic, elaborată de către Grupul Internaţional de Lucru pentru Mielom în anul 2006 a fost modificată recent (Tabel 1)\*1:*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Subcategorie*** *|* ***Criterii de răspuns*** *|*

*|* ***de răspuns*** *| |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| CR molecular | CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10-5 |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| CR | CR strict plus |*

*| imunofenotipic | Absenţa PC cu aberaţii fenotipice (clonale) la nivelul MO, |*

*| | după analiza unui număr total minim de 1 milion de celule |*

*| | medulare prin citometrie de flux multiparametric (cu > 4 |*

*| | culori) |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| CR strict (sCR)| CR conform definiţiei de mai jos plus |*

*| | Raport normal al FLC şi |*

*| | Absenţa PC clonale, evaluate prin imunohistochmie sau |*

*| | citometrie de flux cu 2 - 4 culori |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| CR | Rezultate negative la testul de imunofixare în ser şi urină |*

*| | şi |*

*| | Dispariţia oricăror plasmocitoame de la nivelul ţesuturilor |*

*| | moi şi </= 5% PC în MO |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| VGPR | Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser şi urină, dar |*

*| | nu prin electroforeză sau |*

*| | Reducere de cel puţin 90% a nivelurilor serice de proteina |*

*| | M plus |*

*| | Proteina M urinară < 100 mg/24 ore |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| PR | Reducere >/= a proteinei M serice şi reducerea proteinei M |*

*| | urinare din 24 ore cu >/= 90% sau până la < 200 mg în 24 |*

*| | ore. |*

*| | Dacă proteina M serică şi urinară nu sunt decelabile este |*

*| | necesară o reducere >/= 50% a diferenţei dintre nivelurile |*

*| | FLC implicate şi cele neimplicate, în locul criteriilor care|*

*| | reflecta statusul proteinei M. |*

*| | Dacă proteina M serică şi urinară nu sunt decelabile, iar |*

*| | testul lanţurilor uşoare libere este nedecelabil, o reducere|*

*| | >/= 50% a PC este necesară în locul proteinei M, dacă |*

*| | procentul iniţial al PC din MO a fost >/= 30%. |*

*| | Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o |*

*| | reducere >/= 50% a dimensiunilor plasmocitoamelor de la |*

*| | nivelul ţesuturilor moi, dacă acestea au fost iniţial |*

*| | prezente. |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*PC = plasmocite; MO = măduva osoasă; CR = răspuns complet; VGPR = răspuns parţial foarte bun; PR = răspuns parţial; ASO-PCR = reacţia în lanţ a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC = lanţuri uşoare libere.*

***V. PRESCRIPTORI***

*- Medici specialişti hematologi (sau, după caz, specialişti de oncologie medicală, dacă în judeţ nu există hematologi).*

*- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.*

**#M13**

***DCI: PIRFENIDONUM***

*Indicaţii terapeutice:*

*Fibroza pulmonară idiopatică uşoară sau moderată la adulţi.*

*Diagnostic:*

*Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică stabilit conform criteriilor ATS/ERS prin prezenţa unuia din:*

*1. Biopsie pulmonară (pe cale chirurgicală sau transbronşică) care arată un aspect tipic sau probabil de "Pneumonie interstiţială uzuală" (anexa 2) şi un aspect pe computerul tomograf de înaltă rezoluţie de Pneumonie interstiţială uzuală tipică sau posibilă (anexa 1)*

*2. Aspect pe computerul tomograf de înaltă rezoluţie de Pneumopatie interstiţială uzuală tipică (anexa 1) în absenţa biopsiei pulmonară sau cu o biopsie pulmonară cu aspect de Pneumonie interstiţială uzuală posibilă (anexa 2)*

*Criterii de includere:*

*1. Vârsta peste 40 de ani*

*2. Nefumător sau sevrat de fumat de cel puţin 3 luni*

*3. Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică conform paragrafului anterior, realizat cu maxim 5 ani în urmă*

*4. Absenţa altei etiologii a fibrozei pulmonare incluzând: expuneri la metale grele (beriliu), reacţii secundare medicamentoase, iradiere pulmonară, pneumonită de hipersensibilitate, sarcoidoză, bronşiolită obliterantă, infecţie HIV sau hepatită virală, cancer, boli de colagen indiferent de tipul acestora (ca de exemplu sclerodermie, polimiozită/dermatomiozită, lupus eritematos diseminat, poliartrită reumatoidă)*

*5. Evaluare funcţională respiratorie având următoarele caracteristici (toate prezente)*

*• Capacitate vitală forţată cuprinsă între 50 şi 90% din valoarea prezisă*

*• Factor de transfer prin membrana alveolocapilară (DLco) corectat pentru valoarea hemoglobinei cuprins între 30 şi 90% din valoarea prezisă*

*• Indice de permeabilitate bronşică (VEMS/CVF) > 0,8 şi test de bronhodilataţie negativ după criteriile ATS/ERS (< 12% ameliorarea a VEMS la 30 minute după administrarea de 400 µg de salbutamol)*

*Criterii de excludere:*

*1. Intoleranţă la pirfenidonum sau excipienţi*

*2. Sarcina în evoluţie sau alăptare; persoanele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepţie eficient.*

*3. Insuficienţa hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) sau anomalii biologice hepatice (bilirubina totală > x 1 N, ALAT sau ASAT > 3 X N, fosfataza alcalină > x 2,5 N)*

*4. Insuficienţa renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau boală renală terminală care necesită dializă*

*5. Utilizare concomitentă cu fluvoxamină*

*Tratament:*

*Doze: Medicamentul se ia pe cale orală asociat cu alimente pentru a evita intoleranţa digestivă (greaţă). Doza uzuală este de 3 cp a 267 mg de trei ori pe zi, la interval de aproximativ 8 ore. Doza iniţală este de 1 cp la 8 ore o săptămână, apoi 2 cp la 8 ore o săptămână, apoi doza uzuală. Doza uzuală poate fi scăzută în caz de efecte adverse.*

*Durata: Pirfenidonum se administrează pe o perioadă nedefinită. Tratamentul va fi oprit în caz de efecte secundare semnificative care nu răspund la scăderea dozei precum şi în cazul în care boala este considerată neresponsivă la tratament. Evaluarea eficienţei va fi realizată anual pentru continuarea prescripţiei.*

*Efecte secundare. Medicul pneumolog curant este obligat să informeze pacientul asupra potenţialelor efecte secundare şi de a obţine confirmarea în scris a acestei informări.*

*Monitorizarea tratamentului*

*Este obligaţia medicului pneumolog curant. Ea constă în:*

*- Clinic şi biologic (transaminaze, bilirubina, fosfataza alcalină) cel puţin o dată pe lună în primele 6 luni apoi minim o dată la trei luni*

*- Funcţional respirator cel puţin de trei ori pe an (minim spirometrie şi DLco)*

*- Radiologic cel puţin o dată pe an (CT de înaltă rezoluţie cu secţiuni subţiri)*

*Oprirea tratamentului cu Pirfenidonum*

*a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Pirfenidonum, contrar indicaţiei medicale*

*b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului cu Pirfenidonum în cazul intoleranţei la tratament care nu răspunde la scăderea dozei, sau în cazul unui efect considerat insuficient*

*Contraindicaţii*

*Hipersensibilitate la lactoză sau la una din cele două substanţe active*

*Insuficienţa hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) sau anomalii biologice hepatice (bilirubina totală > x 1 N, ALAT sau ASAT > 3 X N, fosfataza alcalină > x 2,5 N)*

*Insuficienţa renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)*

*Prescriptori*

*Medic pneumolog din unităţile sanitare prin care se derulează programul naţional de sănătate cu scop curativ*

*Modalităţi de prescriere/compensare*

*Medicamentul se prescrie în baza aprobării Comisiei de experţi de la nivelul CNAS.*

*Medicul pneumolog curant va întocmi un dosar ce va consta în:*

*1. Istoricul clinic al pacientului (ce va prezenta detalii asupra criteriilor de includere/excludere)*

*2. Raportul CT însoţit de imagini pe CD sau stick de memorie\*)*

*3. Raportul anatomopatologic dacă este cazul\*\*)*

*4. Explorare funcţională respiratorie (minim spirometrie şi DLco)\*\*\*)*

*5. Alte investigaţii care să certifice îndeplinirea criteriilor de includere/excludere*

*6. declaraţie de consimţământ informat a pacientului privind tratamentul recomandat*

*Investigaţiile nu trebuie să aibă o vechime mai mare de o lună la depunerea dosarului, cu excepţia rezultatului anatomopatologic.*

*Consimţământul este obligatoriu la iniţierea tratamentului, precum şi pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică sau pacientul trece în grija altui medic pneumolog curant. Medicul pneumolog curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat, care face parte integrantă din dosarul pacientului.*

*------------*

*\*) Examenul CT trebuie efectuat cu rezoluţie înaltă şi cu secţiuni subţiri (maxim 2 mm) iar interpretarea trebuie să evalueze criteriile descrise în anexă. În absenţa unei interpretări adecvate este necesară o reinterpretare corespunzătoare.*

*\*\*) Interpretarea biopsiei pulmonare trebuie raportată conform recomandărilor din ghidul ATS/ERS (ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:788-824). În absenţa unei interpretări adecvate este necesară o reinterpretare corespunzătoare.*

*\*\*\*) Explorarea funcţională respiratorie trebuie efectuată şi interpretată conform normelor ERS/ATS.*

*Medicul pneumolog prescriptor are obligaţia de a:*

*- informa pacientul asupra efectelor secundare*

*- monitoriza tratamentul*

*- raporta efectele adverse conform legislaţiei în vigoare*

*- anunţa oprirea tratamentului şi motivul*

*Anual, în vederea aprobării continuării tratamentului pentru pacienţii pentru care medicul pneumolog curant nu a luat decizia de a întrerupe tratamentul, se va depune un nou dosar la Comisia de experţi de la nivelul CNAS ce va avea un conţinut similar cu dosarul iniţial precum şi elementele de monitorizare din timpul anului anterior de tratament.*

**#M13**

ANEXA 1

*Criterii de clasificare a imaginilor CT de fibroză pulmonară (ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:788-824*

*1. Pneumonie Interstiţială Uzuală (UIP) tipică (toate cele 4 elemente prezente)*

*• Leziunile de fibroză predomină subpleural şi bazal*

*• Imaginile sunt de tip reticular*

*• Prezenţa aspectului de "fagure de miere" cu sau fără bronşiectazii de tracţiune*

*• Absenţa elementelor care să sugereze alt diagnostic (oricare de la punctul 3)*

*2. Pneumonie Interstiţială Uzuală (UIP) posibilă (toate cele 3 elemente prezente)*

*• Leziunile de fibroză predomină subpleural şi bazal*

*• Imaginile sunt de tip reticular*

*• Absenţa elementelor care să sugereze alt diagnostic (oricare de la punctul 3)*

*3. Elemente care nu sugerează Pneumopatie Interstiţială Uzuală (UIP) (oricare dintre aceste elemente)*

*• Predominenţa leziunilor la nivelul zonelor pulmonare superioare sau mijlocii*

*• Predominenţa peribronhovasculară a leziunilor pulmonare*

*• Leziuni extinse în geam mat (mai extinse decât imaginile reticulare)*

*• Micronoduli numeroşi (bilaterali, cu predominenţă în lobii superiori)*

*• Chiste aeriene multiple, bilaterale, la distanţă de zonele de fibroză în fagure de miere*

*• Aspect în mozaic de opacifiere/air-trapping (bilateral, în cel puţin trei lobi)*

*• Condensare a cel puţin unui segment/lob pulmonar*

**#M13**

ANEXA 2

*Criterii histopatologice pentru diagnosticul de Pneumonie interstiţială uzuală (UIP) (ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:788-824)*

*1. Pneumopatie interstiţială uzuală (UIP) tipică (toate cele 4 criterii)*

*• aspect de fibroză/distorsiune arhitectonică marcată, ± zone în fagure de miere, cu distribuţie predominant subpleurală/paraseptală*

*• distribuţie parcelară a fibrozei la nivelul parenhimului pulmonar*

*• prezenţa de focare fibroblastice*

*• absenţa aspectelor împotriva diagnosticului de UIP şi care sugerează un diagnostic alternativ (vezi 4)*

*2. Pneumopatie interstiţială uzuală (UIP) probabilă (toate cele trei criterii sau criteriul alternativ)*

*• aspect de fibroză/distorsiune arhitectonică marcată, ± zone în fagure de miere, cu distribuţie predominant subpleurală/paraseptală*

*• prezenţa a unuia din (dar nu a ambelor): distribuţie parcelară a fibrozei la nivelul parenhimului pulmonar SAU prezenţa de focare fibroblastice*

*• absenţa aspectelor împotriva diagnosticului de UIP şi care sugerează un diagnostic alternativ (vezi 4)*

*SAU*

*• aspect exclusiv de fagure de miere*

*3. Pneumopatie interstiţială uzuală (UIP) posibilă (toate cele trei criterii)*

*• afectare difuză sau parcelară a parenhimului pulmonar prin fibroză, cu sau fără inflamaţie interstiţială asociată*

*• absenţa altor aspecte caracteristice pentru UIP (vezi 1)*

*• absenţa aspectelor împotriva diagnosticului de UIP şi care sugerează un diagnostic alternativ (vezi 4)*

*4. Aspect non-UIP (oricare din cele de mai jos)*

*• membrane hialine*

*• pneumonie în organizare*

*• granuloame*

*• infiltrat celular inflamator interstiţial marcat la distanţă de zone de fagure de miere*

*• predominenţă peribronhovasculară a leziunilor*

*• alte aspecte care sugerează un diagnostic alternativ*

**#M13**

***DCI: COMBINAŢII (ACLIDINIUM BROMIDUM + FORMOTEROLUM FUMARAT)***

*I. Indicaţie terapeutică*

*BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) pentru ameliorarea simptomelor*

*II. Diagnostic*

*Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:*

*- spirometrie cu raport VEMS/CV < 0.7; alternativ la pacienţi cu vârstă < 50 ani raportul VEMS/CV sub limita inferioară a normalului*

*- absenţa criteriilor de astm, şi în special:*

*- absenţa simptomelor care sugerează diagnosticul de astm*

*- absenţa unei creşteri a VEMS după bronhodilatator cu > 400 mL*

*III. Criterii de includere*

*1. Vârsta peste 18 ani*

*2. Diagnostic de BPOC documentat conform criteriilor de mai sus*

*3. Unul din (anexa 1)*

*a) Grup GOLD D - una din variantele de tratament de primă intenţie*

*b) Grup GOLD B sau C - în caz de eşec la tratamentului de primă linie cu monoterapie cu un bronhodilatator cu durată lungă de acţiune*

*IV. Criterii de excludere:*

*1. Intoleranţă la lactoză sau la unul din medicamentele active*

*2. Argumente pentru diagnosticul de astm sau de ACOS (Asthma COPD Overlap Syndrome = astm asociat cu BPOC) (vezi anexa 2). În acest caz este indicat tratamentul cu corticosteroid inhalator de obicei asociat cu un bronhodilatator cu durată lungă de acţiune.*

*V. Tratament:*

*Doze: Doza uzuală este de 1 doză (340 mcg/12 mcg) de două ori pe zi administrată pe cale inhalatorie, la interval de aproximativ 12 ore.*

*Durata: Tratamentul se administrează pe termen lung, în funcţie de eficienţă (stabilită în principal prin gradul de ameliorare al dispneei).*

*VI. Monitorizarea tratamentului:*

*Monitorizarea pacientului se face la 3 luni de la debutul medicaţiei pentru a evalua eficienţa acesteia, ulterior cel puţin anual. Eficienţa medicaţiei este evaluată pe baza evaluării subiective a pacientului şi a unor scale de dispnee (MMRC). Modificarea parametrilor spirometrici nu contribuie la evaluarea eficienţei tratamentului. Testul de mers 6 minute ar putea constitui un element suplimentar de evaluare a eficienţei.*

*VII. Întreruperea tratamentului*

*a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul, contrar indicaţiei medicale*

*b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei, reacţiilor adverse sau efectului insuficient*

*Contraindicaţii*

*Hipersensibilitate la lactoză sau la una din cele două substanţe active*

*Prescriptori*

*Tratamentul se iniţiază de medicii în specialitatea pneumologie sau medicină internă şi poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

**#M13**

ANEXA 1

*Clasificarea BPOC în grupuri GOLD (www.goldcopd.org)*

*Grupul A: Dispnee minimă (scor MMRC 0 - 1), fără risc de exacerbări (VEMS postbronhodilatator >/= 50% din valoarea prezisă ŞI mai puţin de 2 exacerbări severe în ultimul an)*

*Grupul B: Dispnee semnificativă (scor MMRC >/= 2), fără risc de exacerbări (VEMS postbronhodilatator >/= 50% din valoarea prezisă ŞI mai puţin de 2 exacerbări severe în ultimul an)*

*Grupul C: Dispnee minimă (scor MMRC 0-1), cu risc de exacerbări (VEMS postbronhodilatator < 50% din valoarea prezisă SAU minim 2 exacerbări severe în ultimul an)*

*Grupul D: Dispnee semnificativă (scor MMRC >/= 2), cu risc de exacerbări (VEMS postbronhodilatator < 50% din valoarea prezisă SAU minim 2 exacerbări severe în ultimul an)*

*Note:*

*VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) folosit pentru clasificarea GOLD a BPOC este cel măsurat postbronhodilatator (i.e. la 20 - 30 minute după administrarea a 400 µg salbutamol inhalator, de preferinţă printr-o cameră de inhalare).*

*Exacerbare severă este definită prin una din: spitalizare continuă pentru exacerbare BPOC, prezentare la camera de gardă/UPU pentru exacerbare BPOC, cură de corticoterapie cu durată scurtă (minim 3 zile) pentru exacerbare BPOC.*

**#M13**

ANEXA 2

*Scala MMRC (modified Medical Research Council) pentru măsurarea dispneei*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| Grad | Descriere în limba română | Descriere originală în limba engleză |*

*|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 0 | Am respiraţie grea doar la | I only get breathless with strenuous |*

*| | efort mare | exercise |*

*|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1 | Am respiraţie grea când mă | I get short of breath when hurrying |*

*| | grăbesc pe teren plat sau când | on level ground or walking up a |*

*| | urc o pantă lină | slight hill |*

*|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 2 | Merg mai încet decât alţi | On level ground, I walk slower than |*

*| | oameni de vârsta mea pe teren | people of the same age because of |*

*| | plat datorită respiraţiei | breathlessness, or I have to stop for|*

*| | grele, sau trebuie să mă opresc| breath when walking at my own pace |*

*| | din cauza respiraţiei grele | on the level |*

*| | când merg pe teren plat în | |*

*| | ritmul meu | |*

*|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 3 | Mă opresc din cauza respiraţiei| I stop for breath after walking about|*

*| | grele după ce merg aproximativ | 100 meters or after a few minutes |*

*| | 100 de metri sau câteva minute | on level ground |*

*| | pe teren plat | |*

*|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 4 | Respiraţia grea nu îmi permite | I am too breathless to leave the |*

*| | să ies din casă, sau am | house or I am breathless when |*

*| | respiraţie grea când mă îmbrac | dressing or undressing |*

*| | sau mă dezbrac | |*

*|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potriveşte cel mai bine situaţiei sale.*

*Unii pacienţi folosesc diferiţi termeni pentru respiraţie grea: respiraţie îngreunată, respiraţie dificilă, sufocare, oboseală etc.*

**#M13**

ANEXA 3

*Diagnosticul ACOS (Asthma COPD Overlap Syndrome = astm asociat cu BPOC) (www.ginasthma.org, www.goldcopd.org)*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*| | În favoarea astmului | În favoarea BPOC |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Vârsta de debut | < 20 ani | > 40 ani |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Caracterele | Variabilitate în minute, ore,| Persistente în ciuda |*

*| simptomelor | zile | tratamentului |*

*| | Agravate noaptea sau | Zilnice (deşi poate |*

*| | dimineaţa devreme | exista o mică |*

*| | Declanşate de efort, emoţii | variabilitate de la |*

*| | (inclusiv râs), pulberi sau | o zi la alta) |*

*| | alergene | Tusea cronică cu |*

*| | | expectoraţie precede |*

*| | | dispneea, fără legătură cu|*

*| | | factori declanşatori |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Funcţia pulmonară | Obstrucţie bronşică difuză | Obstrucţie bronşică difuză|*

*| | variabilă | fixă |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Funcţia pulmonară | Normală | Anormală |*

*| în afara | | |*

*| simptomelor | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Istoric | Diagnostic anterior de astm | Diagnostic anterior de |*

*| | Istoric familial de astm | BPOC, bronşită cronică |*

*| | sau alte boli atopice | sau emfizem |*

*| | (rinită, dermatită atopică) | Expunere importantă: mare |*

*| | | fumător, expunere la |*

*| | | combustibil biomasă |*

*| | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Evoluţia | Fără agravare a simptomelor | Agravare simptomatică |*

*| simptomelor | în timp, dar cu posibilă | progresivă (în ani) |*

*| | variaţie importantă sezonieră| Efect limitat al |*

*| | sau de la un an la altul | bronhodilatatoarelor |*

*| | Ameliorare spontană sau | |*

*| | după bronhodilatator (minute)| |*

*| | sau corticosteroid inhalator | |*

*| | (săptămâni) | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Radiografie | Normală | Hiperinflaţie severă |*

*| pulmonară | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*Prezenţa a minim trei criterii pentru una din boli şi absenţa criteriilor pentru cealaltă susţine diagnosticul primei boli. Prezenţa unui număr similar de criterii pentru ambele boli susţine diagnosticul de ACOS.*

**#M13**

***DCI: COMBINAŢII (METOPROLOLUM + IVABRADINUM)***

*• Definiţie afecţiune - angina pectorală cronică stabilă*

*• Criterii de includere: terapie de substituţie pentru tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile la pacienţi adulţi cu ritm sinusal normal, a căror afecţiune este deja controlată cu metoprolol şi ivabradină administrate separat, în doze similare*

*• Criterii de excludere:*

*- Hipersensibilitate la substanţele active sau la alte beta-blocante (poate apărea sensibilitate încrucişată între beta-blocante)*

*- Bradicardie simptomatică*

*• Şoc cardiogen*

*- Sindromul sinusului bolnav (inclusiv bloc sino-atrial)*

*- Bloc AV de gradul 2 şi 3*

*- Infarct miocardic acut sau pacienţi cu suspiciune de infarct miocardic acut complicat cu bradicardie semnificativă, bloc cardiac de gradul 1, hipotensiune arterială sistolică (mai mică de 100 mmHg) şi/sau insuficienţă cardiacă severă*

*- Hipotensiune arterială severă (< 90/50 mmHg) sau simptomatică*

*- Insuficienţă cardiacă instabilă sau acută*

*- Pacienţi care urmează tratament inotrop intermitent cu agonişti de receptori beta*

*- Pacienţi dependenţi de pacemaker (frecvenţa cardiacă impusă exclusiv de pacemaker)*

*- Angină pectorală instabilă*

*- Boală vasculară periferică severă*

*- Feocromocitrom netratat*

*- Insuficienţă hepatică severă*

*- Acidoză metabolică*

*- Asociere cu inhibitorii puternici ai citocromului P4503A4, cum sunt: antifungice de tip azolic (ketoconazol, itraconazol), antibiotice macrolide (claritromicină, eritromicină per os, josamicină, telitromicină), inhibitori de protează HIV (nelfinavir, ritonavir) şi nefazodonă*

*- Asociere cu verapamil sau diltiazem, care sunt inhibitori moderaţi de CYP3A4 cu proprietăţi de reducere a frecvenţei cardiace*

*- Sarcină, alăptare şi femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive adecvate*

*• Tratament*

*Doza recomandată este un comprimat de două ori pe zi, o dată dimineaţa şi o dată seara.*

*Combinaţia trebuie utilizată doar la pacienţii a căror afecţiune este controlată cu doze stabile ale componentelor administrate concomitent, cu metoprolol administrat în doză optimă.*

*Se recomandă ca decizia de a modifica tratamentul să se bazeze pe datele disponibile provenind din măsurători în serie ale frecvenţei cardiace, ECG şi monitorizarea ambulatorie timp de 24 ore, iar modificarea să se realizeze utilizând componentele metoprolol şi ivabradină administrate separat, asigurând pacientulului o doză optimă de metoprolol şi ivabradină. Dacă, în timpul tratamentului, frecvenţa cardiacă scade sub 50 bătăi/minut (bpm) în repaus sau pacientul prezintă simptome asociate bradicardiei, cum sunt: ameţeli, fatigabilitate sau hipotensiune arterială, scăderea dozei trebuie realizată cu componentele metoprolol şi ivabradină administrate separat, asigurând pacientulului o doză optimă de metoprolol. După reducerea dozei, trebuie monitorizată frecvenţa cardiacă. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care persistă scăderea frecvenţei cardiace sub 50 bpm sau simptomele de bradicardie, cu toate că doza a fost redusă.*

*Pacienţi cu insuficienţă renală: La pacienţii cu insuficienţă renală şi clearance-ul creatininei mai mare de 15 ml/min nu este necesară ajustarea dozei. Trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu clearance-ul creatininei mai mic de 15 ml/min. Pacienţi cu insuficienţă hepatică: poate fi administrat la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară. Se recomandă precauţie atunci când se administrează la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată. Este contraindicat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă*

*Vârstnici: poate fi administrat cu precauţie la pacienţii vârstnici*

*Copii şi adolescenţi: Siguranţa şi eficacitatea la copii şi adolescenţi nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.*

*• Monitorizarea tratamentului*

*Absenţa beneficiului în ceea ce priveşte rezultatele clinice la pacienţii cu angină pectorală cronică stabilă; terapia este indicată numai pentru tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile deoarece ivabradina nu are beneficii în ceea ce priveşte evenimentele cardiovasculare (de exemplu, infarct miocardic sau deces de cauză cardiovasculară).*

*Măsurarea frecvenţei cardiace: Dat fiind faptul că frecvenţa cardiacă poate fluctua considerabil în timp, atunci când se determină frecvenţa cardiacă în repaus, înaintea iniţierii tratamentului cu ivabradină şi pentru pacienţii trataţi cu ivabradină la care este necesară modificarea dozei, trebuie luate în considerare măsurarea în serie a frecvenţei cardiace, ECG sau monitorizarea ambulatorie timp de 24 ore. Aceasta se aplică şi pacienţilor cu frecvenţă cardiacă mică, în special atunci când frecvenţa cardiacă scade sub 50 bpm, sau după reducerea dozei.*

*Aritmii cardiace: Ivabradina nu este eficace în tratamentul sau prevenţia aritmiilor cardiace şi, foarte probabil, îşi pierde eficacitatea atunci când se produce un episod de tahiaritmie (de exemplu: tahicardie ventriculară sau supraventriculară). Prin urmare, ivabradina nu se recomandă la pacienţii cu fibrilaţie atrială sau alte aritmii cardiace care interferă cu funcţia nodului sinusal. La pacienţii trataţi cu ivabradină, riscul de apariţie a fibrilaţiei atriale este crescut. Fibrilaţia atrială a fost mai frecventă la pacienţii care utilizează concomitent amiodaronă sau antiaritmice potente de clasa I. Se recomandă monitorizarea clinică regulată a pacienţilor trataţi cu ivabradină, pentru apariţia fibrilaţiei atriale (susţinută sau paroxistică), inclusiv monitorizarea ECG, dacă este indicată clinic (de exemplu: în cazul agravării anginei pectorale, palpitaţiilor, pulsului neregulat). Pacienţii trebuie informaţi asupra semnelor şi simptomelor de fibrilaţie atrială şi trebuie sfătuiţi să se adreseze medicului dacă acestea apar. Dacă fibrilaţia atrială apare în timpul tratamentului, raportul dintre beneficiile şi riscurile continuării tratamentului cu ivabradină trebuie atent reevaluat. Pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu defecte de conducere intraventriculară (bloc de ramură stângă, bloc de ramură dreaptă) şi desincronizare ventriculară trebuie atent monitorizaţi.*

*Tratamentul cu ivabradină nu trebuie iniţiat la pacienţii cu o frecvenţă cardiacă de repaus mai mică de 70 bpm. Dacă, în timpul tratamentului, frecvenţa cardiacă de repaus scade şi se menţine la valori sub 50 bpm sau dacă pacientul prezintă simptome de bradicardie, cum sunt: ameţeli, fatigabilitate sau hipotensiune arterială, doza trebuie redusă treptat sau, în cazul în care scăderea frecvenţei cardiace sub 50 bpm sau simptomele de bradicardie persistă, tratamentul trebuie oprit.*

*Asocierea cu blocante ale canalelor de calciu: Asocierea cu blocante ale canalelor de calciu care reduc frecvenţa cardiacă, de exemplu: verapamil sau diltiazem, este contraindicată. Nu există date de siguranţă privind asocierea ivabradinei cu nitraţi şi blocante ale canalelor de calciu dihidropiridinice, cum este amlodipina. Eficacitatea suplimentară a ivabradinei în asociere cu blocante ale canalelor de calciu dihidropiridinice nu a fost încă stabilită.*

*Insuficienţa cardiacă trebuie să fie stabilă înainte de a lua în considerare tratamentul cu ivabradină; trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă clasa IV NYHA, din cauza datelor limitate pentru această grupă de pacienţi.*

*Nu este recomandată administrarea imediat după un accident vascular cerebral, deoarece nu există date disponibile pentru astfel de situaţii.*

*Până în prezent, nu există dovezi ale unui efect toxic al ivabradinei asupra retinei, dar efectele pe termen lung ale unui tratament de peste un an cu ivabradină asupra funcţiei retiniene nu sunt cunoscute încă. Tratamentul trebuie oprit dacă apare o deteriorare bruscă a funcţiei vizuale. Precauţii speciale trebuie luate în cazul pacienţilor cu retinită pigmentară.*

*Precauţii generale legate de tratamentul cu betablocante*

*• Prescriptori*

*Iniţierea se face de către medicii din specialitatea cardiologie, medicină internă.*

*Continuarea tratamentului se face de către medicul cardiolog, medicină internă sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie.*

**#M14**

***DCI: OBINUTUZUMAB***

***I. Indicaţia terapeutică***

***1. Leucemie limfocitară cronică (LLC)***

*OBINUTUZUMAB administrat în asociere cu clorambucil este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior şi cu comorbidităţi care nu permit administrarea unui tratament pe bază de fludarabină în doză completă.*

***2. Limfom folicular (LF)***

*OBINUTUZUMAB administrat în asociere cu bendamustină, urmat de tratament de întreţinere cu OBINUTUZUMAB, este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu limfom folicular (LF) care nu au răspuns la tratament sau au prezentat progresia bolii în timpul sau în interval de 6 luni după tratamentul cu rituximab sau cu o schemă de tratament care a inclus rituximab.*

***II. Criterii de includere în tratament***

*• La pacienţii cu LLC şi indicaţie de iniţiere a tratamentului, cărora nu li s-a administrat nici un tratament şi care au alte afecţiuni care induc intoleranţa la administrarea unei doze complete de fludarabină.*

*• La pacienţii cu limfom folicular cărora li s-a administrat cel puţin un tratament cu rituximab şi la care boala a revenit sau s-a agravat după acesta.*

***III. Criterii de excludere***

*- Hipersensibilitate la obinutuzumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament*

*- OBINUTUZUMAB nu trebuie administrat în prezenţa unei infecţii active şi trebuie acordată atenţie atunci când se ia în considerare utilizarea OBINUTUZUMAB la pacienţii cu infecţii recurente sau cronice în antecedente*

*- Pacienţii cu hepatită B activă nu trebuie trataţi cu OBINUTUZUMAB*

*- OBINUTUZUMAB nu trebuie administrat la femeile gravide decât dacă beneficiul potenţial depăşeşte riscul potenţial*

*- Nu se administrează OBINUTUZUMAB copiilor şi adolescenţilor cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu există informaţii privind utilizarea sa la aceste grupe de vârstă*

***IV. Tratament***

*Doze:*

*- Leucemie limfocitară cronică (LLC): se vor administra 6 cicluri de tratament cu OBINUTUZUMAB în asociere cu un alt medicament pentru tratamentul cancerului, numit clorambucil. Fiecare ciclu de tratament durează 28 de zile.*

*• În Ziua 1 din primul ciclu de tratament, se va administra, foarte lent, o parte a primei doze, de 100 miligrame (mg) de OBINUTUZUMAB. Se va monitoriza cu atenţie pentru a putea depista reacţiile adverse legate de administrarea perfuziei (RAP).*

*• Dacă nu apare vreo reacţie legată de administrarea perfuziei după administrarea acestei mici părţi din prima doză, restul primei doze (900 mg) va fi administrat în aceeaşi zi.*

*• Dacă apare o reacţie legată de administrarea perfuziei după administrarea acestei mici părţi din prima doză, restul primei doze va fi administrat în Ziua 2.*

*O schemă standard de tratament este prezentată mai jos.*

*Ciclul 1 de tratament - acesta va include trei doze de OBINUTUZUMAB în intervalul celor 28 de zile:*

*- Ziua 1 - o parte a primei doze (100 mg)*

*- Ziua 2 sau Ziua 1 (continuare) - restul primei doze, 900 mg*

*- Ziua 8 - doză completă (1000 mg)*

*- Ziua 15 - doză completă (1000 mg)*

*Ciclurile de tratament 2, 3, 4, 5 şi 6 - o singură doză de OBINUTUZUMAB în intervalul celor 28 de zile:*

*- Ziua 1 - doză completă (1000 mg).*

*Limfom folicular (LF): se vor administra 6 cicluri de tratament cu OBINUTUZUMAB în asociere cu un alt medicament pentru tratamentul cancerului, numit bendamustină - fiecare ciclu de tratament durează 28 de zile.*

*• Acestea vor fi urmate de o "fază de întreţinere" - în acest interval se va administra OBINUTUZUMAB la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, în condiţiile în care boala nu avansează.*

*- O schemă standard de tratament este prezentată mai jos.*

***Terapie de inducţie***

*Ciclu 1 de tratament - aceasta va include trei doze de OBINUTUZUMAB în intervalul celor 28 de zile:*

*• Ziua 1 - doză completă (1000 mg)*

*• Ziua 8 - doză completă (1000 mg)*

*• Ziua 15 - doză completă (1000 mg).*

*Ciclurile de tratament 2, 3, 4, 5 şi 6 - o singură doză de OBINUTUZUMAB în intervalul celor 28 de zile:*

*• Ziua 1 - doză completă (1000 mg).*

***Terapie de întreţinere***

*- Doză completă (1000 mg) la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, în condiţiile în care boala nu avansează.*

*- Profilaxia şi premedicaţia în cazul sindromului de liză tumorală (SLT)*

*Se consideră că pacienţii cu încărcătură tumorală mare şi/sau cu un număr mare de limfocite circulante [> 25 x 109/l] şi/sau insuficienţă renală [Clcr < 70 ml/min]) au risc de SLT şi trebuie să primească tratament profilactic. Profilaxia:*

*- hidratare corespunzătoare*

*- uricostatice (de exemplu, alopurinol) sau*

*- urat-oxidază (de exemplu, rasburicază începând cu 12 - 24 de ore înainte de iniţierea tratamentului.*

*Profilaxia şi premedicaţia în cazul apariţiei reacţiilor legate de administrarea perfuziei (RAP)*

*- Ziua 1, ciclul 1: - corticosteroizi i.v: obligatoriu pentru pacienţii cu LLC, - cu o oră înainte de OBINUTUZUMAB (100 mg prednison/prednisolon sau 20 mg dexametazonă sau 80 mg metilprednisolon)*

*- Analgezic/antipiretic oral - cu minim 30 minute înainte de OBINUTUZUMAB (1000 mg acetaminofen/paracetamol)*

*- Antihistaminic - cu 30 minute înainte de OBINUTUZUMAB (50 mg difenhidramină)*

*- Ziua 2, ciclul 1: - corticosteroizi i.v. - cu o oră înainte de OBINUTUZUMAB (100 mg prednison/prednisolon sau 20 mg dexametazonă sau 80 mg metilprednisolon)*

*- Analgezic/antipiretic oral - cu 30 minute înainte (1000 mg acetaminofen/paracetamol)*

*- Antihistaminic - cu 30 minute înainte (50 mg difenhidramină)*

*- se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu antihipertensive cu 12 ore înainte de şi pe durata administrării fiecărei perfuzii cu OBINUTUZUMAB şi în decursul primei ore după administrare, datorită posibilităţii de apariţie a hipotensiunii arteriale în urma tratamentului cu OBINUTUZUMAB.*

***V. Monitorizarea tratamentului***

*Înainte de iniţierea tratamentului:*

*- Hemoleucogramă cu Formulă leucocitară*

*- Biochimie: funcţia renală (creatinina, uree), valorile serice ale potasiului seric (ionograma) şi acidului uric, transaminaze (TGO, TGP), fosfataza alcalină.*

*- Evaluare cardiologică (EKG, ecocardiografie)*

*- Evaluare imagistică (CT toraco-abdomino-pelvin)*

*Periodic:*

*- Hemoleucograma cu formulă leucocitară*

*- Biochimie: funcţie renală (creatinină, uree, ac uric), transaminaze (TGO, TGP), fosfataza alcalină*

*- Ionograma: potasiu seric*

*- Reevaluare cardiologică (EKG, Ecocardiografie) la nevoie*

*- Evaluare imagistică (CT toraco-abdomino-pelvin) la nevoie*

***VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu OBINUTUZUMAB: lipsa de răspuns sau intoleranţa***

***VII. Prescriptori:*** *Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie medicală.*

**#M14**

***DCI: PONATINUM***

***I. Indicaţii terapeutice***

*- Pacienţi cu leucemie mieloidă cronică (LMC) în fază cronică, în fază accelerată sau în fază blastică, care prezintă rezistenţă la dasatinib sau nilotinib, care prezintă intoleranţă la dasatinib sau nilotinib şi pentru care tratamentul ulterior cu imatinib nu este adecvat din punct de vedere clinic, sau care prezintă mutaţia T315I*

*- Pacienţi cu leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+), care prezintă rezistenţă la dasatinib, care prezintă intoleranţă la dasatinib şi pentru care tratamentul ulterior cu imatinib nu este adecvat din punct de vedere clinic, sau care prezintă mutaţia T315I.*

***II. Criterii de includere în tratament***

*- Adulţi cu* ***Leucemie mieloidă cronică sau limfoblastică acută****, care nu mai prezintă efecte benefice în urma tratamentului cu alte medicamente sau care prezintă o anumită mutaţie genetică denumită mutaţie T315I:*

*- leucemie mieloidă cronică (LMC)*

*- leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+)*

***III. Criterii de excludere***

*- copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani*

*- alergie la ponatinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament*

*- gravide - decât dacă este absolut necesar, datorită riscurilor asupra fătului (femeile trebuie să folosească metode de contracepţie eficace pentru a evita o posibilă sarcină, iar bărbaţilor li se va recomanda să nu procreeze pe parcursul tratamentului)*

***IV. Tratament***

***Doze***

*- Doza iniţială recomandată de ponatinib este de 45 mg o dată pe zi (sunt disponibile comprimate filmate de 45 mg)*

*- Pentru pacienţii cu reacţii adverse atenuate în severitate, se reia administrarea Iclusig cu creşterea treptată a dozei până la nivelul dozei zilnice utilizate iniţial, conform indicaţiilor clinice.*

*- Doza omisă nu se reia, tratamentul continuă în ziua următoare, cu doza uzuală zilnică*

*- în timpul tratamentului se poate utiliza suport hematologic, cum sunt transfuziile de trombocite şi factorii de creştere hematopoietici*

*- tratamentul trebuie continuat atâta timp cât pacientul nu prezintă semne de progresie a bolii sau efecte toxice inacceptabile*

***V. Monitorizarea tratamentului***

***înaintea începerii tratamentului***

*- Evaluări ale funcţiei cardiace şi vasculare.*

*- hemoleucogramă completă.*

*- lipaza.*

*- markerii virali (Ag HBs)*

*- Analize ale funcţie hepatice: AST, ALT, Bilirubina directă, Bilirubina totală.*

***periodic***

*- Hemoleucograma completă (primele 3 luni de la începerea tratamentului, aceasta va fi repetată la intervale de 2 săptămâni). Apoi, se va efectua lunar sau conform indicaţiilor medicului.*

*- Lipaza - la intervale de 2 săptămâni în primele 2 luni şi apoi periodic*

*- status-ul cardiovascular*

*- definirea răspunsului la tratament şi monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).*

***VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Ponatinib***

*- hipersensibilitate la ponatinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament*

*- În cazul în care nu se produce un răspuns hematologic complet după 3 luni (90 de zile), trebuie avută în vedere întreruperea ponatinibului*

*- când valorile lipazei sunt crescute poate fi necesară întreruperea tratamentului sau scăderea dozei.*

*- creşterea asimptomatică de gradul 3 sau 4 a concentraţiilor plasmatice ale lipazei/amilazei (> 2,0 ori) când doza de ponatinib este de 45 mg, se întrerupe tratamentul şi se reia tratamentul cu doza de 30 mg după recuperare la </= Gradul 1;*

*- Pancreatită de gradul 3: Apariţie la doza de 45 mg: se întrerupe tratamentul cu Iclusig şi se reia tratamentul cu doza de 30 mg după recuperare la < Gradul 2;*

*- Pancreatită de gradul 4: Se opreşte administrarea Iclusig*

*- În cazul reacţiilor adverse severe, tratamentul trebuie întrerupt (Pentru pacienţii ale căror reacţii adverse se rezolvă sau se atenuează în severitate, se poate relua administrarea Iclusig şi se poate avea în vedere creşterea treptată a dozei până la revenirea la nivelul dozei zilnice utilizate înainte de apariţia reacţiei adverse, conform indicaţiilor clinice).*

*Reacţii severe:*

*- număr absolut de neutrofile < 1,0 x 109/l (reluare tratament când NAN - 1,5 x 109/l)*

*- trombocite < 50 x 109/l (reluare tratament când Tr - 75 x 109/l)*

*- suspectează că va apărea un eveniment ocluziv arterial sau o tromboembolie venoasă*

*- întrerupt temporar dacă hipertensiunea arterială nu este controlată medical.*

*- se obţine un răspuns adecvat la tratament*

*- numărul de neutrofile este scăzut*

*- numărul de plachete în sânge este scăzut*

*- apare o reacţie adversă severă, care nu afectează sângele (inflamaţie a pancreasului cu valori crescute ale unor proteine din sânge, lipaze sau amilaze)*

*- apar probleme cardiace sau vasculare*

*- afectare a funcţiei hepatice (Creştere a transaminazelor hepatice > 3 VN, Manifestare la doza de 45 mg: Se întrerupe tratamentul cu Iclusig şi se monitorizează funcţia hepatică; Se reia tratamentul cu Iclusig cu doza de 30 mg după recuperare la </= Gradul 1 (< 3 x LSVN) sau după recuperare la gradul anterior tratamentului; Creştere a AST sau ALT >/= 3 x VN concomitent cu creşterea bilirubinei > 2 x VN şi a fosfatazei alcaline < 2 x VN: se întrerupe imediat tratamentul.*

*- eşec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).*

***VII. Prescriptori:*** *Iniţierea se face de către medicii din specialitatea hematologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.*

**#M14**

***DCI: ELTROMBOPAG***

***I. Indicaţia terapeutică***

*1. Eltrombopag este indicat pentru tratamentul* ***adulţilor*** *cu purpură trombocitopenică imună (idiopatică) (PTI) cronică* ***splenectomizaţi*** *care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline).*

*2. Eltrombopag poate fi luat în considerare în tratamentul de linia a doua a adulţilor* ***nesplenectomizaţi*** *pentru care* ***tratamentul chirurgical este contraindicat****.*

***II. Criterii de includere în tratament***

***1.*** *pacienţi* ***adulţi*** *cu purpură trombocitopenică imună (idiopatică) (PTI) cronică* ***splenectomizaţi*** *care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline).*

***2.*** *tratamentul de linia a doua a adulţilor* ***nesplenectomizaţi*** *pentru care* ***tratamentul chirurgical este contraindicat****.*

***III. Criterii de excludere***

*- hipersensibilitatea eltrombopag sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament.*

***IV. Tratament***

***Doze:***

*- Dozele de eltrombopag trebuie individualizate în funcţie de numărul de trombocite ale pacientului.*

*- Scopul tratamentului cu eltrombopag nu trebuie să fie de normalizare a numărului de trombocite.*

*- Se recomandă utilizarea celei mai mici doze de eltrombopag pentru a atinge şi menţine un număr de trombocite >/= 50000/l. Ajustările dozei se fac în funcţie de răspunsul trombocitar.*

*- doza uzuală iniţială la persoane cu PTI este de* ***un comprimat de 50 mg*** *Revolade pe zi. Dacă pacientul provine din Asia de Est (pacienţi chinezi, japonezi, taiwanezi, tailandezi sau coreeni) poate fi necesar să începerea tratamentului cu o* ***doză mai mică, de 25 mg****.*

*-* ***Administrare:***

*- Se înghite comprimatul întreg, cu apă*

*- cu* ***4 ore înainte*** *de a lua ELTROMBOPAG şi timp de* ***2 ore după ce*** *se administrează Revolade,* ***nu*** *se consumă nimic din următoarele:*

*a)* ***produse lactate****, precum brânză, unt, iaurt sau îngheţată*

*b)* ***lapte sau cocteiluri de lapte****, băuturi ce conţin lapte, iaurt sau frişcă*

*c)* ***antiacide****, care sunt un tip de medicamente pentru indigestie şi arsuri la stomac*

*d) unele* ***suplimente cu minerale şi vitamine****, care includ fier, calciu, magneziu, aluminiu, seleniu şi zinc; dacă se consumă, medicamentul nu se va absorbi în mod adecvat în organismul pacientului.*

*-* ***Administrarea medicamentul se va face imediat*** *ce s-a amestecat pulberea cu apă. Dacă nu se va administra* ***în maximum 30 minute****, va trebui preparată o nouă doză.*

*-* ***Ajustarea dozelor:***

*- Ajustarea standard a dozei de eltrombopag, fie creştere, fie reducere, este de 25 mg o dată pe zi.*

*- Trebuie să se aştepte cel puţin 2 săptămâni pentru a observa efectul oricărei ajustări a dozei asupra răspunsului trombocitar al pacientului, înainte de a lua în considerare o altă ajustare a dozei.*

***Asociere:*** *Eltrombopag poate fi asociat altor medicamente pentru PTI. Doza medicamentelor pentru PTI administrate concomitent trebuie modificată, conform necesităţilor medicale, pentru a evita creşterile excesive ale numărului de trombocite în timpul tratamentului cu eltrombopag.*

***V. Monitorizarea tratamentului:***

***Înaintea iniţierii tratamentului***

*- control oftalmologic pentru cataractă*

*- hemoleucograma completă (inclusiv numărul de trombocite, frotiu din sânge periferic)*

*- examene biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubina)*

*- la pacienţii nesplectomizaţi, trebuie inclusă o evaluare privind splenectomia.*

***Periodic***

*- control oftalmologic pentru cataractă*

*- hemoleucograma completă (inclusiv numărul de trombocite şi frotiu din sânge periferic) repetată la anumite intervale de timp.*

*- examene biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubina), feritina (sideremie şi CTLF),*

*- în caz de asociere interferon cu ELTROMBOPAG se va monitoriza apariţia oricăror semne de sângerare la nivelul stomacului sau intestinelor după oprirea tratamentului cu ELTROMBOPAG.*

*- monitorizarea cardiacă*

*- Când se trece de la comprimate la pulbere pentru suspensie orală, numărul trombocitelor trebuie monitorizat săptămânal, timp de 2 săptămâni*

***VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Eltrombopag***

*- dacă numărul de trombocite nu creşte până la un nivel suficient pentru a preveni sângerarea importantă clinic după patru săptămâni de tratament cu o doză de eltrombopag 75 mg o dată pe zi.*

*- Se vor efectua analize de laborator pentru testarea funcţiei ficatului, înainte de a începe tratamentul cu ELTROMBOPAG şi la anumite intervale în timpul tratamentului. Se poate întrerupe administrarea ELTROMBOPAG în cazul în care cantitatea acestor substanţe creşte prea mult sau dacă apar alte semne de leziune a ficatului.*

***VII. Prescriptori***

*Tratamentul cu eltrombopag trebuie iniţiat şi monitorizat de către un medic hematolog (din unităţile sanitare nominalizate pentru derularea subprogramului).*

**#B**

ANEXA 2

Anexa nr. 2 se găseşte în Ordinul ministrului sănătăţii publice şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008 - Partea a II-a.

---------------