ORDIN Nr. 1301/500 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 16 noiembrie 2015*

*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 16 noiembrie 2015.*

***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*

*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 |*

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

**#B**

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

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

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

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

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

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

| 1. | 7 | A007E | DCI| ALFACALCIDOLUM |

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

| 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 |

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

| 1. | 15 | A020E | DCI| TIAZOLINDIONE |

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

| 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 |

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

| 1. | 25 | A030Q | DCI| ALGLUCOSIDASUM 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 |

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

| 1. | 32 | B010I | DCI| PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU TRATAMENTUL ANTITROMBOTIC|

| | | | | ÎN PREVENŢIA SECUNDARĂ DUPĂ AVC ISCHEMICE |

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

| 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 |

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

| 1. | 38 | BB01I | DCI| TRATAMENTUL ANTITROMBOTIC PENTRU PROTEZE VALVULARE |

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

| 1. | 39 | BD01D | DCI| HEMOFILIE |

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

| 1. | 40 | C001I | DCI| GINGKO BILOBA |

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

| 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 |

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

| 1. | 59 | H002N | DCI| PREDNISONUM |

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

| 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 |

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

| 1. | 94 | L027N | DCI| CYCLOPHOSPHAMIDUM |

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

| 1. | 95 | L028N | DCI| CICLOSPORINUM |

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

| 1. | 96 | L029N | DCI| AZATHIOPRINUM |

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

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

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

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

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

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

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

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

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

| 1. |101 | L035C | DCI| DASATINIBUM |

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

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

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

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

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

**#M11**

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

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

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

*| | | | | TOCILIZUMABUM\*\*\*\* |*

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

**#M9**

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

*| | | | | UTILIZAREA AGENŢILOR BIOLOGICI INFLIXIMABUM\*\*\*\* |*

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

*| | | | | ETANERCEPTUM\*\*\*\*, GOLIMUMABUM\*\*\*\* |*

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

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

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

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

*| | | | | ETANERCEPTUM\*\*\*\*, ADALIMUMABUM\*\*\*\*, GOLIMUMABUM\*\*\*\* |*

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

**#B**

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

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

**#M9**

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

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

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

*| | | | | ETANERCEPTUM\*\*\*\*, 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 |*

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

**#B**

| 1. |118 | M001M | DCI| ACIDUM ZOLENDRONICUM |

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

**#M6**

*| 1. |119 | \*\*\* Abrogată |*

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

**#B**

| 1. |120 | M003M | DCI| TERIPARATIDUM; ACIDUM ALENDRONICUM; ACIDUM |

| | | | | IBANDRONICUM; ACIDUM RISEDRONICUM; ACIDUM |

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

| | | | | COLECALCIFEROLUM) |

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

| 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 |*

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

*| 1. |175 | L01XE06 | DCI| DASATINIB |*

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

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

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

*| 1. |177 | L01XE10 | DCI| EVEROLIMUS |*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*| 1. |182 | A16AX07 | DCI| SAPROPTERINUM |*

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

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

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

**#M8**

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

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

*| 1. |185 | A10BX09 | DCI| DAPAGLIFOZINUM |*

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

*| 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 |*

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

*| 1. |190 | B03XA03 | DCI| METOXYPOLYETHYLENE GLYCOL EPOETIN BETA |*

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

*| 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 |*

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

*| 1. |196 | J04AK05 | DCI| BEDAQUILINUM |*

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

*| 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 |*

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

**#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

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

La iniţierea terapiei cu orlistat avizul de principiu al comisiei de la nivelul Casei Judeţene de Asigurări de Sănătate (CJAS) va fi dat pentru un an de tratament cu doză de 360 mg/zi, în trei prize.

A. Medicul evaluator este obligat să transmită CJAS pentru informare după primele 6 luni de tratament evaluările de la 3 şi 6 luni, iar la sfârşitul primului an de tratament evaluările de la 9 luni şi 12 luni.

B. 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 CJAS decizia de întrerupere a terapiei.

C. În cazul fondurilor deficitare, CJAS poate opri tratamentul gratuit cu orlistat, dar nu mai devreme de 6 luni de tratament.

**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.

**DCI: ALFACALCIDOLUM**

**Indicaţii**

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 alfacalcidolum: 0,25 - 0,5 µg/zi pe cale orală, administrate în priză zilnică unică, seara la culcare;

2. în BCR stadiul 5 dializă - 0,25 µg/zi pe cale orală, de 3 ori/săptămână.

Ajustarea dozei,

1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă 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. 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 1 |\_| g/săptămână, fără a depăşi doza de 4 µg/şedinţa de hemodializă;

\_

c. dacă iPTH scade cu > 60% - se reduce doza cu 1 |\_| g/săptămână;

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 alfa-calcidol 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 0,2 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 alfa-calcidol 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 Ifacalcidolum va fi efectuată de către medicii nefrologi.

**DCI: IMIGLUCERASUM**

**DEFINIŢIE: Boala Gaucher** este o boală monogenică autozomal recesivă, cauzată de deficitul unei enzime numită β-glucocerebrozidază, deficit datorat unor mutaţii la nivelul genei acesteia; enzima este necesară pentru metabolizarea glucocerbrozidului, substanţă de natură lipidică care se acumulează în celule macrofage din organism, înlocuind celulele sănătoase din ficat, splină şi oase.

**A. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENT**

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 - nonneuronopat

2. tip 2 - forma acută neuronopată

3. tip 3 - forma cronică neuronopată.

La pacienţii cu tipul 2 sau tipul 3 de boală, la tabloul clinic menţionat se adaugă semne şi simptome care indică suferinţa neurologică. Pacienţii cu boala Gaucher au o scădere semnificativă a calităţii vieţii, abilităţile sociale şi fizice putând fi grav afectate. În absenţa tratamentului, boala prezintă consecinţe patologice ireversibile.

Sunt eligibili pentru includerea în tratament pacienţii cu diagnostic cert 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

2. Boală osoasă simptomatică

3. 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

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

Tratamentul se aprobă numai pentru pacienţii la care diagnosticul a fost confirmat specific (valori scăzute ale β-glucocerebrozidazei sub 1/3 din valoarea martor în cadrul testării).

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

**Terapia de substituţie enzimatică**

Tratamentul se face cu medicamentul **Imiglucerasum** care se administrează în perfuzie intravenoasă la fiecare două săptămâni (2 administrări pe lună), în doză de 60 U/kg corp pentru tipul 1 de boală Gaucher şi 100 U/kg corp pentru tipul 3 de boală Gaucher. Pentru tipul 1 de boală Gaucher, în cazul în care boala are o evoluţie mai puţin gravă sau în cazul în care a survenit o ameliorare notabilă sub tratament cu 60 U/kg corp, doza se poate reduce la 30 U/kg corp.

În cazul bolii Gaucher de tip I, forma uşoară până la moderată, tratamentul se poate face cu medicamentul **Zavesca**, numai în cazul pacienţilor care nu pot fi supuşi terapiei de substituţie enzimatică. Doza la adulţi: 100 mg de trei ori pe zi, poate fi redusă la 100 mg o dată sau de două ori pe zi, din cauza diareei. Nu există experienţă privind utilizarea Zavesca la pacienţii sub 18 ani şi peste 70 ani.

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

1. Lipsă de complianţă la tratament;

2. Eventuale efecte adverse ale terapiei: prurit şi/sau urticarie (2,5%), dispnee, tahicardie, dureri precordiale, angioedem (excepţional);

3. Absenţa unui răspuns terapeutic semnificativ după 12 luni de tratament (cu 60 U/kg corp la 2 săptămâni interval) este evidentă din lipsa de ameliorare sau chiar agravarea acelor semne clinice şi parametri de laborator în baza cărora s-a indicat tratamentul:

a. splenomegalia;

b. hepatomegalia;

c. boala osoasă (clinic, radiografie, DEXA, RMN);

d. valoarea hemoglobinei (g/dl);

e. valoarea trombocitelor (mii/mmc).

**D. MONITORIZAREA PACIENŢILOR CU BOALĂ GAUCHER**

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

**D.1. La copii:**

a. normalizarea hemoglobinei;

b. creşterea numărului trombocitelor peste valorile de risc pentru un sindrom hemoragipar;

c. regresia splenomegaliei, pacientul devenind asimptomatic;

d. regresia hepatomegaliei, pacientul devenind asimptomatic;

e. boala osoasă: dispariţia crizelor şi fracturilor osoase; atingerea masei osoase normale; creşterea densităţii minerale osoase - cortical şi trabecular;

f. creşterea: reluarea ritmului de creştere normal; atingerea unei talii normale;

g. pubertate: normală;

h. calitatea vieţii: net ameliorată.

**D.2. La adult:**

a. hemoglobina: > 11 g/dl (femei); > 12 g/dl (bărbaţi);

b. numărul trombocitelor:

b.1. la pacienţii splenectomizaţi: normalizare;

b.2. la cei nesplenectomizaţi:

b.2.1. în cazul pacienţilor cu trombocitopenie moderată: numărul trombocitelor trebuie să crească de 1,5 - 2 ori în decurs de 1 an şi să se normalizeze în decurs de 2 ani;

b.2.2. în cazul pacienţilor cu trombocitopenie severă: numărul trombocitelor trebuie să crească de 1,5 ori în decurs de 1 an şi să se normalizeze în decurs de 2 ani;

c. splenomegalia: dispariţia disconfortului, durerii şi hipersplenismului hematologic; reducerea cu aproximativ 50% a volumului după 2 ani şi cu 60% la 5 ani;

d. hepatomegalia: dispariţia disconfortului; reducerea volumului cu 1/3 în primii 2 - 3 ani şi cu 40% la 5 ani;

e. boala osoasă: dispariţia crizelor osoase şi a osteonecrozei în 1 - 2 ani; dispariţia sau ameliorarea netă a durerilor osoase şi creşterea densităţii minerale osoase la nivel trabecular în 3 - 5 ani;

f. boala pulmonară: prevenirea dependenţei de O2 şi a morţii subite; ameliorarea HTP şi a capacităţii de efort;

g. calitatea vieţii: net ameliorată.

**D.3. MONITORIZAREA PACIENŢILOR FĂRĂ TRATAMENT ENZIMATIC**

1. La interval de 12 luni:

1.1. examen fizic;

1.2. short form 36 (chestionar de autoevaluare a stării de sănătate a pacientului);

1.3. hemoglobina;

1.4. trombocite;

1.5. chitotriozidaza.

2. La interval de 24 luni:

2.1. Evaluarea visceromegaliei (splină, ficat): CT, RMN, ecografic;

2.2. Evaluarea bolii osoase: RMN (coronal, T1 şi T2), radiografie, DXA;

**D.4. MONITORIZAREA PACIENŢILOR SUB TRATAMENT ENZIMATIC**

1. Pacienţi sub tratament enzimatic cu obiective terapeutice nerealizate:

1.1. la interval de 3 luni:

1.1.1. examen fizic;

1.1.2. hemoglobina;

1.1.3. trombocite;

1.1.4. chitotriozidaza.

1.2. la interval de 12 luni:

1.2.1. examen fizic;

1.2.2. short form 36 (chestionar de autoevaluare a stării de sănătate a pacientului);

1.2.3. evaluarea visceromegaliei (splină, ficat): CT, RMN, ecografic;

1.2.4. evaluarea bolii osoase: RMN (coronal, T1 şi T2), radiografie, DXA.

2. Pacienţi sub tratament enzimatic cu obiective terapeutice realizate la 12 - 24 luni:

2.1. examen fizic;

2.2. short form 36 (chestionar de autoevaluare a stării de sănătate a pacientului);

2.3. evaluare hematologică: hemoglobina, trombocite;

2.4. evaluare biochimică: chitotriozidaza;

2.5. evaluarea visceromegaliei (splină, ficat): CT, RMN, ecografic;

2.6. evaluarea bolii osoase: RMN (coronal, T1 şi T2), radiografie, DXA.

3. Pacienţilor sub tratament enzimatic la schimbarea dozei sau în prezenţa unei complicaţii clinice semnificative:

3.1. examen fizic;

3.2. short form 36 (chestionar de autoevaluare a stării de sănătate a pacientului);

3.3. evaluare hematologică: hemoglobina, trombocite;

3.4. evaluare biochimică: chitotriozidaza;

3.5. evaluarea visceromegaliei (splină, ficat): CT, RMN, ecografic;

3.6. evaluarea bolii osoase: RMN (coronal, T1 şi T2), radiografie, DXA.

NOTĂ:

1. La 12 - 24 luni se face evaluarea bolii pulmonare la pacienţii cu presiune pulmonară normală, indiferent dacă sunt sau nu sub tratament enzimatic.

2. Ecografia trebuie să precizeze, în mod obligatoriu, volumul (în cmc) al ficatului şi al splinei.

3. RMN trebuie interpretat de un acelaşi medic, special instruit în această patologie (cu încadrarea în clasa de severitate şi stadii Düsseldorf).

**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 ........................

**DCI: INSULINUM LISPRO**

**Definiţie** - Humalog Mix25 este un analog premixat de insulia constituit din soluţie de insulina lispro 25% şi suspensie de protamină a insulinei lispro 75%. Humalog Mix50 este constituit din soluţie de insulina 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).

**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.

**Doze şi mod de administrare:**

Doza de Humalog este individualizată şi stabilită de către medic în concordanţă cu necesităţile pacientului.

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.

**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.

**Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

Hipoglicemia

**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.

**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 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.

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

**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.

**Prescriptori:** medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă în diabet, medici desemnaţi.

**DCI: INSULINUM ASPART**

**Definiţie** - 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.

**Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina 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.

**Doze şi mod de administrare:**

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 insulină 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. 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.

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 insulină (PCSI) în pompe adecvate pentru perfuzia de insulină. PCSI trebuie administrată în peretele abdominal.

De asemenea, dacă este necesar, NovoRapid poate fi administrat intravenos de către personal medical de specialitate.

**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.

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.

**Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**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.

**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 insulina 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.

**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.

**Prescriptori:** medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.

**DCI: INSULINUM LISPRO**

**Definiţie** - Humalog este un analog de insulină cu acţiune scurtă. Un ml conţine 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulină lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli).

**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.

**Doze şi mod de administrare:**

Doza de Humalog este individualizată şi stabilită de către medic în concordanţă cu necesităţile pacientului.

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.

Humalog poate să fie administrat intravenos, de exemplu pentru controlul glicemiei în timpul cetoacidozei, bolilor acute sau în perioadele intra- şi postoperatorii.

**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.

**Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

Hipoglicemia

**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.

**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.

**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.

**Prescriptori:** medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.

**DCI: INSULINUM ASPART**

**Definiţie:** NovoMix 30 este un analog premixat de insulia ce conţine insulină aspart solubilă şi protamin insulină aspart cristalizată în raport de 30/70. O unitate de insulină aspart (obţinută prin tehnologie ADN recombinant în Saccharomyces cerevisiae) corespunde la 6 nmol, 0,035 mg de insulină aspart bază anhidră.

**Criterii de includere**

Adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 10 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

**Doze şi mod de administrare:**

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacientului.

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.

**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.

**Contraindicaţii** - Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**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.

**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 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 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.

**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.

**Prescriptori:** medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.

**DCI: 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.

Insulinorezistenţa 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 terapia 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. Rosiglitazonă impune prudenţă la pacienţii cu boală cardiacă ischemică. Sunt disponibile date limitate din studiile clinice la pacienţii cu boala cardiacă ischemică şi/sau boala 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 insuficienţa 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.*

**#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.*

**#B**

**DCI: SITAGLIPTINUM**

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 insuficienţa 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 sitagliptină, 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: toleranţă 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 sitagliptină la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance al creatininei [CICr] >/= 50 ml/min). La pacienţii cu insuficienţă renală moderată sau severă, experienţa din studiile clinice cu sitagliptină 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. Medici 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**

**DCI: INSULINUM DETEMIR**

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 (HbA1c) 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 insulină 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 insulină 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.

**DCI: INSULINUM GLARGINE**

Insulina glargin (Lantus(R)) 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 insulină 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 glargină (+ 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 insulină 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 insulina 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 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.

**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 insulina, 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.

**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:**

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 insuficienţa cardiacă:** pioglitazona poate determina retenţie de lichide, care poate exacerba sau precipita insuficienţa 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 pioglitazonă 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 pioglitazona.

**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 demonstrate 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.

**VIII. Prescriptori:** medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet.

**#M11**

*[****DCI: COMBINAŢII (ROSIGLITAZONUM + METFORMIN)****] \*\*\* Abrogat*

*[****DCI: COMBINAŢII (ROSIGLITAZONUM + GLIMEPIRIDUM)****] \*\*\* Abrogat*

**#B**

**DCI: EXENATIDUM**

**#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 EXENATIDUM 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 micrograme BID nu sunt recomandate.

EXENATIDUM 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).

EXENATIDUM 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 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 gastrointestinale. 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**

**DCI: INSULINUM LISPRO**

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 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**

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, 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 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.

**DCI: ALGLUCOSIDASUM ALFA**

**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 există 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 există 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 există 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.*

***V. Prescriptori***

*Medicamentele vor fi prescrise iniţial de către medicul specialist (cardiologie, medicină internă, neurologie), 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.

**PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU TRATAMENTUL ANTITROMBOTIC ÎN PREVENŢIA SECUNDARĂ DUPĂ AVC ISCHEMICE**

- În **prevenţia primară** singurul antitrombotic recomandat, numai la femei în vârstă de peste 45 de ani care nu au risc crescut de hemoragie cerebrală şi au o toleranţă bună gastrointestinală, este **acid acetilsalicilic** cu doze cuprinse între 100 - 300 mg/zi. Ea este contraindicată la bărbaţi peste 45 de ani datorită riscului de AVC hemoragice

- Se recomandă deasemenea **acid acetilsalicilic** în doze antigregante la pacienţii cu fibrilaţie atrială în vârstă de peste 65 de ani, dacă nu au indicaţie de anticoagulant oral sau anticoagularea orală este contraindicată

- În **prevenţia secundară** se recomandă ca toţi pacienţii care au avut un AIT sau AVC ischemic constituit să primească tratament antitrombotic (clasa I nivel A)

- Tratamentul antitrombotic este antiagregant sau anticoagulant în funcţie de afecţiunea de bază

a) tratamentul anticoagulant oral (cu INR 2.0 - 3.0) este recomandat pentru AVC cardioembolic asociat cu fibrilaţie atrială sau nu

b) tratamentul anticoagulant oral după un AVC ischemic noncardioembolic este recomandat în următoarele situaţii specifice:

• ateroame de crosă aortică, anevrisme fusiforme de arteră bazilară, disecţii de artere cervicale, prezenţa foramenului ovale patent asociat fie cu tromboza de vene profunde fie cu anevrisme de sept atrial (indicaţie clasa IV şi buna practică clinică)

• în situaţiile de mai sus dacă anticoagularea orală este contraindicată se recomandă asocierea de acid acetilsalicilic în doză mică cu dipiridamol cu eliberare prelungită (AGGRENOX) (indicaţie clasa IV şi buna practică clinică)

c) în toate situaţiile în care nu este indicată anticoagularea orală, este indicată terapia antiagregantă plachetară (evidenţa nivel I clasa A):

• **acid acetilsalicilic** 75 - 325 mg/zi sau

• atunci când este disponibilă, poate fi prescrisă ca medicaţie de prima alegere pentru reducerea riscului de recurentă a accidentului vascular cerebral combinaţia (**acid acetilsalicilic 50 mg + dipiridamol ER 200**) x 2/zi (evidente nivel I clasa A) sau

• **clopidogrel** 75 mg/zi

- la pacienţii cu scor de risc vascular crescut (cu dovezi de afectare vasculară în teritoriul cerebral şi cel puţin un alt teritoriu vascular noncerebral) indicaţia de prima intenţie este de clopidogrel 75 mg/zi

- în cazul unei recurente vasculare (cerebrale sau nu) sub tratament cu acid acetilsalicilic se recomandă clopidogrel 75 mg/zi

- la pacienţii care au angină instabilă sau IMA non-Q în ultimul an asociat cu AVC ischemic se recomandă asociere acid acetilsalicilic + clopidogrel 75 mg/zi timp de 9 luni după care continuă pe termen îndelungat clopidogrel 75 mg/zi în terapie unică (clasa I nivel A)

- la pacienţii cu angioplastie cu stenting recent pe arterele cervicocerebrale se recomandă asociere acid acetilsalicilic + clopidogrel 75 mg/zi timp de 9 luni după care continuă pe termen îndelungat clopidogrel 75 mg/zi în terapie unică (clasa I nivel A)

- pacienţii cu stenoze semnificative hemodinamic de artere cervicocerebrale trebuie să primească asociere acid acetilsalicilic + clopidogrel 75 mg/zi şi imediat înainte de angioplastie cu stentare

\* Deşi nici unul dintre ghidurile menţionate nu are o indicaţie specifică, la pacienţii cu AVC ischemice care din diferite motive nu pot primi nici unul din regimurile terapeutice antitrombotice menţionate mai sus, se poate utiliza SULODEXIDUM în doză de 250 ULS de 2 ori pe zi în administrare orală.

\*\* Se recomandă ca la toţi pacienţii cu sechele motorii severe după un AVC ischemic, cu risc crescut de tromboză venoasă profundă sau TEP să se administreze o heparină cu greutate moleculară mică (evidente nivel I clasa A)

**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.*

**#B**

**TRATAMENTUL ANTITROMBOTIC PENTRU PROTEZELE VALVULARE**

Toţi pacienţii cu proteză valvulară mecanică necesită tratament anticoagulant cronic, în doza diferită în funcţie de locul protezei şi de alţi factori de risc pentru trombembolism prezenţi. Se recomandă asocierea aspirinei în doza mică 80 - 100 mg/zi atât pentru a scădea şi mai mult riscul de trombembolism cât şi pentru a scădea mortalitatea prin alte boli cardiovasculare.

Tratamentul anticoagulant la pacienţii cu proteză valvulară mecanică

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

**Acenocumarolum Acenocumarolum Aspirină**

**INR 2 - 3 INR 2,5 - 3,5 50 - 100 mg**

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

**Primele 3 luni după + +**

**inserţia protezei**

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

**După primele 3 luni**

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

**Valvă aortică + +**

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

**Valvă aortică + risc\* + +**

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

**Valvă mitrală + +**

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

**Valvă mitrală + risc\* + +**

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

fibrilaţie atrială cronică, disfuncţie VS severă, antecedente de trombembolism, status hipercoagulabil

Tratamentul anticoagulant la pacienţii cu proteză valvulară biologică

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

**Acenocumarolum Acenocumarolum Aspirină**

**INR 2 - 3 INR 2,5 - 3,5 50 - 100 mg**

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

**Primele 3 luni după + +**

**inserţia protezei**

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

**După primele 3 luni**

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

**Valvă aortică +**

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

**Valvă aortică + risc\* +**

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

**Valvă mitrală +**

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

**Valvă mitrală + risc\* + +**

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

fibrilaţie atrială cronică, disfuncţie VS severă, antecedente de trombembolism, status hipercoagulabil

**Tratamentul complicaţiilor embolice în cursul unei terapii cronice anticoagulante adecvate\*1)**

Se va creşte doza de tratament antitrombotic:

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

**| INR 2-3 se creşte doza anticoagulantului la INR 2,5 - 3,5 |**

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

**| INR 2,5- 3,5 se creşte doza anticoagulantului la INR 3,5 - 4,5 |**

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

**| Nu este Aspirină în se iniţiază Aspirină 80 - 100 mg/zi |**

**| tratament |**

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

**| Anticoagulant + Aspirină se creşte doza de Aspirină la 325 mg/zi |**

**| 80 - 100 mg/zi |**

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

**| Aspirină 80 - 100 mg/zi se creşte doza de Aspirină la 325 mg/zi şi/sau se |**

**| iniţiază anticoagulantul oral cu INR 2 - 3 |**

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

**DCI: HEMOFILIE**

**I. Definiţia afecţiunii**

Hemofilia A se defineşte ca o stare patologică congenitală, transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorului VIII (f VIII).

Hemofilia B (boala Christmans) este o afecţiune congenitală, transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza scăzută sau anormală a factorului IX. Se deosebesc 3 variante principale: CRM+ sau B+, în care anticorpii autologi identifică antigenul f IX, CRM- sau B- (antigenul f IX absent) şi CRM-R (în care reducerea antigenului este proporţională cu reducerea activităţii f IX).

Boala von Willebrand este o afecţiune congenitală transmisă autosomal dominant, foarte rar autosomal recesiv, cu expresivitate variată a genei, caracterizată prin deficitul cantitativ sau calitativ al factorului von Willebrand (FvW), glicoproteină cu greutate moleculară (GM) mare, ce joacă un rol esenţial în faza precoce a hemostazei, dar şi în procesul de coagulare.

**II. Stadializarea afecţiunii**

6 - 30% sau 0,06 - 0,24 UI - hemofilie uşoară

1 - 5% sau 0,01 - 0,05 UI - hemofilie moderată

< 1% sau < 0,01 UI - hemofilie severă

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

Nu există criterii de vârstă, sex sau parametri clinico-paraclinici. Toţi bolnavii care sângerează necesită tratament şi în conformitate cu datele actuale, toţi ar necesita o substituţie profilactică.

Conform datelor Federaţiei Mondiale de Hemofilie (WFH) şi ale Consorţiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferenţe notabile ale incidenţei hemofiliei, 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, iar 20% de hemofilia B. Proporţia formelor severe (FVIII/IX sub 1%) este pentru hemofilia A de 50 - 70%, iar pentru hemofilia B, de 30 - 50%. Înrudită cu ele este boala von Willebrand, cu o prevalenţă de ~ 1% din populaţie. Deci, în România ar trebui să existe aproximativ 2000 - 2200 bolnavi cu hemofilie şi un număr de cel puţin 4000 - 6000 de bolnavi cu boală von Willebrand.

Pentru a putea aprecia mai exact dimensiunea problemei în România, s-a realizat Registrul Naţional de Hemofilie, datele înregistrate până în prezent nefiind definitive. Totuşi, plecând de la ideea că bolnavii înregistraţi până la ora actuală reprezintă majoritatea bolnavilor care necesită tratament, se pot folosi aceste date preliminare pentru stabilirea necesităţilor de moment. Conform datelor înregistrate până în prezent, în ţara noastră sunt:

- 1266 de bolnavi cu hemofilie, din care 1114 cu hemofilie A (HA) - reprezentând 88,05% din cazuri, iar 152 cu hemofilie B (HB); dintre aceştia, 729 bolnavi au forme severe de hemofilie, 668 bolnavi cu HA (60%) şi 61 cu HB (40%)

- 253 bolnavi cu boală von Willebrand (BvW); dintre aceştia, 45 au forme severe de BvW (FVIII sub 1%)

- numărul bolnavilor cu vârsta cuprinsă între 1 - 18 ani este de 262 bolnavi cu hemofilie (20,71%) şi 73 cu BvW (28,71%)

- numărul bolnavilor cu hemofilie severă şi vârsta cuprinsă între 1 - 18 ani, care necesită profilaxie primară a accidentelor hemoragice este de 183, respectiv 168 cu HA şi 16 cu HB

- numărul real al bolnavilor cu HA severă cu inhibitori în titru mare nu este cunoscut la scară naţională, numărul estimat fiind de circa 80.

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

Tratamentul accidentelor hemoragice:

a) la bolnavii fără inhibitori:

- hemofilie A - FVIII - 25 - 80 UI/kg/zi, deci, asigurând un minimum de 2.500 UI/bolnav/an

- hemofilie B - FIX - 25 - 80 UI/kg/zi

- boala von Willebrand - FVIII îmbogăţit cu FvW (25 - 50 UI/kg/zi) ± acid tranexamic ± DDAVP

b) la bolnavii cu inhibitori:

- rFVII - 70 - 98 µg/kg doză, repetat la 2 - 3 ore sau

- complex activat protrombinic 75 UI/kg la 12 ore.

Asistenţa ortopedică ± chirurgicală şi recuperatorie în cazul artropatiilor cronice invalidante sau cu risc invalidant.

c) Prevenţia primară a accidentelor hemoragice la bolnavii cu forme severe de hemofilie cu vârsta cuprinsă între 1 - 18 ani - 183 bolnavi, 168 cu hemofilie A şi 16 cu hemofilie B

- pentru HA - FVIII 25 UI/kg/administrare, de 3 ori/săptămână

- pentru HB - FIX 25 UI/kg/administrare, de 2 ori/săptămână

La o greutate medie de 30 kg, necesarul anual de concentrate de factori ai coagulării este de:

- pentru HA (25 UI x 30 kg x 3 administrări/săptămână x 54 săptămâni) = 120.000 UI/bolnav/an = 20.160.000 UI/an FVIII

- pentru HB (25 UI x 30 kg x 2 administrări/săptămână x 54 săptămâni) = 80.000/bolnav/an = 1.280.000 UI/an FIX

d) Necesarul substitutiv în caz de intervenţii chirurgicale şi ortopedice

Principii ale terapiei substitutive în chirurgia bolnavilor cu hemofilie

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

| Necesar/zi de operaţie | Hemofilia A | Hemofilia B |

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

| | Chirurgie | Chirurgie | Chirurgie | Chirurgie|

| | mare | mică | mare | mică |

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

| prima zi | | | | |

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

| nivel dorit (% VIII) | 50 - 150 | 40 - 50 | 50 - 150 | 40 - 50 |

| doză iniţială (UI/kg) | 50 - 60 | 25 - 40 | 60 - 70 | 30 - 40 |

| doză de întreţinere (UI/kg) | 25 - 30 | 20 - 30 | 30 - 40 | 20 - 30 |

| interval (h) | 4 - 6 | 4 - 8 | 8 - 12 | 8 - 12 |

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

| a 2 - 7-a zi postoperator | | | | |

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

| nivel dorit (% VIII) | 40 - 60 | 30 - 50 | 40 - 60 | 30 - 50 |

| doză de întreţinere (UI/kg) | 20 - 40 | 15 - 20 | 30 - 40 | 15 - 20 |

| interval (h) | 4 - 8 | 6 - 12 | 12 - 24 | 24 |

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

| a 8-a zi postoperator | | | | |

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

| nivel dorit (% VIII) | 15 - 25 | | 15 - 25 | |

| doză de întreţinere (UI/kg) | 10 - 15 | | 10 - 20 | |

| interval (h) | 12 - 24 | | 24 - 48 | |

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

e) Necesarul de substituţie specifică pentru recuperarea locomotorie

Având în vedere statusul de handicap locomotor al persoanelor cu hemofilie, acestea au nevoie de recuperare locomotorie.

Terapia substitutivă este obligatorie în toată perioada recuperării cu 25 - 50 UI/kg/zi de FVIII/respectiv IX.

f) Alegerea preparatelor substitutive pentru hemofilia A, hemofilia B şi boala von Willebrand

Preparatele recomandate în condiţiile optime de cost-eficienţă sunt:

- produse (FVIII/IX) derivate plasmatice - la majoritatea bolnavilor

- produse recombinante

\* la copiii anterior netrataţi (PUPs) ±

\* la cei anterior netrataţi cu plasmă/crioprecipitat ± la cei care deşi au făcut tratament cu produse native de plasmă sau produse derivate din plasmă nu au fost infectaţi cu virusuri hepatitice, HIV, CMV

\* în regimul acestora de profilaxie

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

Monitorizarea clinico-biologică şi radiologică a bolnavilor, în conformitate cu recomandările Comisiei de Experţi a Comunităţii Europene:

- control anual al concentraţiei de FVIII/IX, vW

- control anual al inhibitorilor sau de mai multe ori în caz de schimbarea produsului de substituţie sau a unei situaţii clinice sugestive

- odată/an în absenţa complicaţiilor (HCV, HBV -Ag, Ac, AcHBc, HIV 1, 2, inhibitori, ALAT, bilirubina, factor VIII/IX, infecţii);

- multianual în funcţie de necesităţi, pentru cazurile cu complicaţii

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

**- reacţii adverse** |

**- co-morbidităţi** | nu este cazul

**- non-responder** |

**- non-compliant** |

**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*

**#M4**

***DCI: GINGKO BILOBA***

***Indicaţii***

*- Sindroamele demenţiale de severitate uşoară/moderată (din boala Alzheimer sau demenţe mixte - de cauză vasculară şi neurodegenerativă)*

***Doze şi mod de administrare:***

*- Doza obişnuită este de 120 mg extract standardizat de Gingko biloba (3 comprimate/zi) în timpul mesei.*

*- Picături orale soluţie - 1 doză de 1 ml/40 mg de extract de Gingko de 3 ori/zi diluat în apă în timpul meselor*

***Prescriptori***

*Medici aparţinând specialităţilor: neurologie, psihiatrie şi geriatrie.*

*Medicii de familie pot să prescrie aceste medicamente în tratament cronic doar pe baza unei scrisori medicale de la un medic aparţinând uneia dintre cele 3 specialităţi menţionate, iar scrisoarea medicală trebuie reînnoită cel puţin anual.*

**#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.*

**#B**

**DCI: VALSARTAN/CANDESARTAN CILEXETIL**

**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.

**VI. Prescriptori:** Iniţierea tratamentului se efectuează de către medici specialişti cardiologi.

**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.

**Prescriptori:** Medici endocrinologi şi ginecologi, cu respectarea protocolului actual.

**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.

**VIII. Prescriptori**

Medici specialişti ginecologi şi endocrinologi, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate.

**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

**VIII. Prescriptori**

Medicii specialişti ginecologi cu competenţă în tratamentul infertilităţii. Tratamentul necesită aprobarea comisiilor de la nivelul Caselor Judeţene de Asigurări de Sănătate.

**COMISIA DE OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII PUBLICE**

**DCI: LEVONORGESTRELUM**

**I. Definiţia afecţiunii**

Indicaţii Mirena: menoragie idiopatică

**II. Stadializarea afecţiunii**

Sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 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 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 a fost folosit pentru terapia de substituţie hormonală în combinaţie cu preparate estrogenice.

Cele mai frecvente reacţii adverse la sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 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, 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.

**- 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 se administrează o dată la cinci ani. Se poate repeta inserţia imediat după extragerea celui anterior.

**VIII. Prescriptori**

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

**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.

**VIII. Prescriptori**

Medici specialişti ginecologi şi endocrinologi, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate.

**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

**VIII. Prescriptori**

Medici specialişti ginecologi şi endocrinologi, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate.

**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.

**DCI: PREDNISONUM**

**Indicaţii**

Prednisonum este recomandat ca:

1. **terapie de linia I** în sindromul nefrotic primitiv (proteinurie > 3.5 g/24 ore; albumine serice < 3 g/dL), eRFG > 30 mL/min şi diagnostic anatomo-histologic precizat al leziunii renale [nefropatia glomerulară membranoasă (GM), nefropatia cu leziuni glomerulare minime (NLGM), glomerulocleroza focală şi segmentară (GSFS) sau glomerulonefrita membrano-proliferativă (GNMP)].

2. **terapie medicamentoasă de linia I** în sindromul nefritic [hematurie (hematii dismorfe) superioară leucocituriei, cilindrurie (cilindri hematiei, granuloşi) ± reducerea eRFG ± HTA ± edeme] din:

a. Glomerulonefrite rapid progresive (GNRP) documentate clinic, paraclinic (sindrom nefritic + reducerea rapidă a eRFG >/= 50% în trei luni) şi anatomopatologic (formare de semilune > 60% dintre glomerulii examinaţi) şi:

i. Sindrom Goodpasture - anticorpi anti-membrană bazală glomerulară circulanţi (ELISA >/= 2 UI/mL) sau imunofluorescenţă indirectă;

ii. Vasculite pauciimune - anticorpi circulanţi anti-mieloperoxidază (>/= 6 UI/mL) şi sau anti-proteinaza C (>/= 9 UI/mL).

iii. Glomerulonefrite prin complexe imune: NIgA, nefropatie lupică; glomerulonefrita crioglobulinemică.

b. Nefropatie cu depozite mezangiale de IgA (NgIgA) documentată histologic, cu:

i. proteinurie > 1 g/24 ore şi eRFG > 60 mL/min, în ciuda terapiei antiproteinurice

sau

ii. degradare rapidă a funcţiei renale (reducerea eRFG > 15% pe an).

c. Nefropatie glomerulară lupică [(cel puţin 4 dintre criteriile ARA) + (anticorpi antinucleari >/= 1:80 şi/sau anti-dsDNA >/= 30 UI/mL) + sindrom nefritic/nefrotic] clasele III, IV sau V [documentate histopatologic, conform clasificării ISN/RPS].

d. Glomerulonefrita membrano-proliferativă (documentată histopatologic - tip I) crioglobulinemică (crioglobuline ±; factor reumatoid >/= 30 UI/mL; C4 < 0.2 g/dL) asociată infecţiei cu virusul hepatitei C (titruri > 100 ARN VHC copii/mL anticorpi anti-VHC) cu:

i. degradare rapidă a funcţiei renale (reducerea eRFG > 15% pe an)

sau

ii. sindrom nefrotic.

**Tratament**

**Ţinta tratamentului**

1. În funcţie de răspunsul la terapie al sindromului nefrotic, sunt definite: remisiunea completă (proteinuria scade la < 0.2 g/24 ore şi albumina serică creşte > 3.5 g/dL); remisiunea parţială (proteinuria rămâne între 0.2 - 3.4 gr/24 ore sau scade cu > 50% faţă de valoarea iniţială); recăderea (reapariţia proteinuriei după ce remisia completă a durat > 1 lună); recăderi frecvente (mai mult de 2 recăderi în 6 luni); corticorezistenţa (persistenţa proteinuriei după 4 luni administrarea de prednison, în doză de 1 mg/kg corp-zi) şi corticodependenţă (reapariţia proteinuriei nefrotice la scăderea sau oprirea tratamentului cortizonic). Ţinta tratamentului este remisiunea completă sau parţială.

2. Remisia sindromului nefritic: reducerea hematuriei, proteinuriei şi stoparea reducerii/redresarea eRFG.

**Doze**

**1.A) Nefropatia cu leziuni glomerulare minime**

Prednisonum 1 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po, 8 săptămâni (**terapie de linia I**). Dacă se obţine remisiune completă, doza se reduce cu 0.2 - 0.5 mg/kg corp lună, până la oprire.

În caz de lipsă de răspuns (fără remisiune sau remisiune parţială), corticodependenţă sau recăderi frecvente sau contraindicaţii (sau reacţii adverse) pentru corticoizi, se adaugă cyclophosphamidum 2 - 3 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po, 3 luni (**terapie de linia a II-a**). Dacă se obţine remisiune, se opreşte.

În caz de lipsă de răspuns (fără remisiune sau remisiune parţială), corticodependenţă sau recăderi frecvente sau contraindicaţii (sau reacţii adverse) pentru corticoizi sau cyclophosphamidum, se adaugă ciclosporinum maximum 5 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po, 3 luni (**terapie de linia a III-a**). Dacă se obţine răspuns, scade doza de ciclosporinum după 3 luni şi continuă cu doza redusă 12 - 24 luni (poate fi necesară biopsie renală la 12 luni pentru excluderea nefrotoxicităţii ciclosporinei, dacă există creşteri ale creatininei serice > 30% faţă de valoarea de bază). Lipsa de răspuns la 6 luni impune întreruperea administrării (ciclosporinum şi prednisonum).

**1.B) Nefropatia glomerulară membranoasă**

Prednisonum 0.5 mg/kg corp zi, po, 27 zile, în lunile 1, 3 şi 5 asociat cu cyclophosphamidum 2 - 3 mg/kg corp zi, 30 zile, în lunile 2, 4, 6 (**terapie de linia a II-a**), indicată dacă proteinuria este 4 - 8 g/24 ore şi eRFG > 60 mL/min stabil la 6 şi 12 luni, în ciuda **terapiei de linia I** [inhibitori ai enzimei de conversie ± blocanţi ai receptorilor angiotensinei, diuretice (saluretice ± anti-aldosteronice), inhibitori ai HMGT, 6 luni)] sau proteinurie > 8 g/24 ore şi/sau scăderea eRFG, la 6 şi 12 luni. Dacă se obţine răspuns, se opreşte.

În cazul lipsei de răspuns, de recăderi frecvente sau contraindicaţii (corticoizi sau cyclophosphamidum), se adaugă ciclosporinum 3 - 4 mg/kg corp zi, po, 6 luni (**terapie de linia a III-a**). Dacă nu există răspuns (reducerea proteinuriei cu mai puţin de 50%), se întrerupe ciclosporinum şi se administrează terapie de linia I. Dacă se obţine remisiune completă, se

continuă ciclosporinum 3 - 4 luni, apoi se opreşte. Dacă se obţine remisiune parţială (reducerea proteinuriei cu > 50%) se continuă ciclosporinum 12 - 24 luni sau nedefinit, în funcţie de răspuns.

**1.C) Glomeruloscleroză focală şi segmentară**

Prednisonum 1 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po, 16 săptămâni (**terapie de linia I**). Dacă se obţine remisiune completă, doza se reduce cu 0.2 - 0.5 mg/kg corp lună, până la oprire.

În caz de lipsă de răspuns, corticodependenţă sau corticointoleranţă, se adaugă cyclophosphamidum, 2 - 3 mg/kg corp zi, po, 3 luni (**terapie de linia a II-a**). Dacă se obţine răspuns, se continuă 6 luni.

În caz de lipsă de răspuns, corticodependenţă sau intoleranţă (corticoizi, ciclofosfamidă), se adaugă ciclosporinum maximum 5 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po, 3 luni (**terapie de linia a III-a**). Dacă se obţine răspuns, se scade doza de ciclosporină după 3 luni şi continuă cu doza redusă 12 - 24 luni (poate fi necesară biopsie renală la 12 luni pentru excluderea nefrotoxicităţii ciclosporinei, dacă există creşteri ale creatininei serice > 30% faţă de valoarea de bază). Lipsa de răspuns la 6 luni impune întreruperea administrării.

**2.A) Sindrom Goodpasture**

Prednisonum 1 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), durată totală 6 luni, asociat cu cyclophosphamidum 2 - 3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), 3 luni.

**2.B) Vasculite pauciimune**

**Terapie de linia I:** (i) Atac: Prednisonum 1 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scădere progresivă până la 10 mg/zi la 6 luni, în asociere cu cyclophosphamidum 2 - 3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), 3 luni. (ii) Întreţinere: Prednisonum 10 mg/zi, 24 luni, în asociere cu azathioprinum 2 - 3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scăderea după 12 luni, 24 luni în total.

**Terapie de linia a II-a** (în cazul lipsei de răspuns, recăderi, efecte adverse ale corticoterapiei sau citotoxicelor): Prednisonum 1 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scădere progresivă până la 10 mg/zi la 6 luni, în asociere cu Rituximabum, 1000 mg, perfuzie iv, la 2 săptămâni, 2 prize.

**2.C) Glomerulonefrite prin complexe imune cu evoluţie subacută**

**Terapie de linia I:** (i) Atac: Prednisonum 1 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scădere progresivă până la 10 mg/zi la 6 luni, în asociere cu cyclophosphamidum 2 - 3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), 3 luni. (ii) Întreţinere: Prednisonum 10 mg/zi, 24 luni, în asociere cu azathioprinum 2 - 3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scăderea după 12 luni, 24 luni în total.

**2.D) Nefropatie cu depozite mezangiale de IgA (NIgA)**

**Terapie de linia I** (indicată în NIgA + eRFG > 60 mL + proteinurie > 0.5 g/24 ore): inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei ± blocanţi receptori angiotensină 1 ± diuretice, cu monitorizare [(dacă proteinuria scade sub 0.5 g/24 ore, se continuă nedefinit, cu monitorizare trimestrială (PA, eRFG; proteinurie; sediment urinar)].

**Terapie de linia a II-a** (indicată dacă proteinuria nu scade sub 1 g/24 ore, după 3 luni de terapie de linia I şi în NIgA + eRFG > 60 mL + proteinurie > 1.0 g/24 ore): metilprednisolon 1 g iv/zi, 3 zile, în lunile 1, 3, 5 + prednisonum 0.5 mg/kg corp în zile alterne, 6 luni.

**Terapia de linia a III-a** (indicată dacă proteinuria nu scade sub 1 g/24 ore, după 6 luni de **terapie de linia a II-a** sau la scăderea eRFG): prednisonum 0.5 mg/kg corp-zi, în asociere cu cyclophosphamidum 2 mg/kg corp-zi, 3 luni, apoi azathioprinum, 2 mg/kg corp zi, 2 ani.

**2.E) Nefropatie lupică clasele III şi IV**

**Terapie de linia I:** prednisonum 1 mg/kg corp-zi, 3 luni, apoi scădere treptată până la 6 luni în asociere cu cyclophosphamidum 2 - 3 mg/kg corp-zi, 3 luni sau puls iv 500 mg la 2 săptămâni, 3 luni.

**Terapie de linia a II-a** [indicată de lipsă de răspuns (persistenţa activităţii nefropatiei: hematurie microscopică, proteinurie > 1 g/24 ore) la **Terapia de linia I**) sau de efecte adverse ale cyclophosphamidum]: prednisonum 1 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scădere progresivă până la 10 mg/zi la 6 luni, în asociere cu rituximabum, 1000 mg, perfuzie iv, la 2 săptămâni, 2 prize.

**2.F) Glomeruloferită crioglobulinemică secundară infecţiei cu virusul hepatitei C**

**Terapie de linia I:** prednisonum 0.5 mg/kg corp-zi (precedat de puls cu metilprednisolon), cu scădere treptată până la 3 - 6 luni, în asociere cu cyclophosphamidum 2 - 3 mg/kg corp-zi, 3 - 6 luni, urmat de tratament antiviral (vezi Tratamentul infecţiei cu virusul hepatitei C).

**Terapie de linia a II-a** [indicată de lipsă de răspuns (persistenţa activităţii nefropatiei: hematurie microscopică, proteinurie > 1 g/24 ore) la **Terapia de linia I**) sau de efecte adverse ale cyclophosphamidum]: prednisonum 1 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), cu scădere progresivă până la 10 mg/zi la 6 luni, în asociere cu rituximabum, 1000 mg, perfuzie iv, la 2 săptămâni, 2 prize.

**Monitorizare**

La bolnavii aflaţi sub tratament vor fi monitorizate lunar:

1. proteinuria (determinare cantitativă);

2. sedimentul urinar (hematurie);

3. eRFG (determinarea creatininei serice);

4. albuminele serice;

5. hemogramă;

6. glicemie;

7. ± nivelurile serice ale ciclosporinum.

**Prescriptori**

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

**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.

**VIII. Prescriptori**

Medici specialişti ginecologi, endocrinologi cu aprobarea comisiilor de la nivelul Caselor Judeţene de Asigurări de Sănătate.

**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.*

*B. Dacă după primele 3 luni de tratament răspunsul este parţial, se va cere Comisiei CNAS avizul pentru administrarea unor 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, se poate cere Comisiei CNAS creşterea dozei 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, cu avizul Comisiei CNAS. El va fi evaluat la 12 luni de la iniţierea tratamentului, apoi anual, pentru aprecierea siguranţei tratamentului.*

*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.*

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

*La iniţierea terapiei cu analog de somatostatină avizul de principiu al comisiei CNAS va fi dat pentru 3 luni de tratament, cu doza iniţială (vezi Posologia şi Monitorizare)*

*a) Dacă medicul evaluator nu constată necesitatea creşterii ritmului acestei doze, reevaluările se vor face la 6 luni (rezultatele vor fi trimise imediat după evaluare comisiei CNAS care va reaviza continuarea tratamentului cu analogi de somatostatină).*

*b) Dacă medicul evaluator constată la evaluarea de 3 luni necesitatea creşterii dozei el are obligaţia de a transmite în 14 zile documentaţia justificativă către Comisia CNAS care, după analiza acesteia, va emite sau nu decizia de modificare a schemei terapeutice şi va solicita evaluarea după 3 luni a noii doze. 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 analogi de somatostatină sau lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare va transmite în 14 zile Comisiei CNAS decizia de întrerupere a terapiei.*

***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)

**Prescriptori**

Medici specialişti nefrologi, cu aprobarea comisiilor CAS.

**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.

**Prescriptori**

Medici specialişti nefrologi, cu aprobarea comisiilor CAS.

**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.

**Prescriptori**

Medici specialişti nefrologi, cu aprobarea comisiilor CAS.

**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).

**Prescriptori**

Medici specialişti nefrologi, cu aprobarea comisiilor CAS.

**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.

**Prescriptori**

Medici specialişti nefrologi, cu aprobarea comisiilor CAS.

**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.

**Prescriptori**

Medici specialişti nefrologi, cu aprobarea comisiilor CAS.

**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).

**Prescriptori**

Medici specialişti nefrologi, cu aprobarea comisiilor CNAS.

**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).

**Prescriptori**

Medici specialişti nefrologi, cu aprobarea comisiilor CNAS.

**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**

**DCI: BEVACIZUMABUM**

**#M8**

***I. Definiţia afecţiunii***

*- cancer colorectal*

*- cancer mamar*

**#B**

**II. Stadializarea afecţiunii:** metastatic

**#M8**

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

*1. Cancer colorectal:*

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

*b) vârsta > 18 ani*

*c) funcţie hepatică, renală şi cardiovasculară în limite normale*

*2. Cancer mamar:*

*a) Cancer mamar documentat citologic/histopatologic*

*b) Stadiu metastatic documentat imagistic*

*c) Vârsta > 18 ani*

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

*1. Cancer colorectal:*

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

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

*2. Cancer mamar*

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

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

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

**#B**

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

- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice la interval de 3 luni. În caz de progresie se întrerupe tratamentul.

- Se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale în timpul tratamentului.

- Se recomandă monitorizarea proteinuriei cu ajutorul testării urinei prin metoda dipstick-urilor, înainte de începerea tratamentului şi în timpul tratamentului. Tratamentul trebuie întrerupt definitiv la pacienţii la care apare proteinurie de grad 4 (sindrom nefrotic).

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

- intervenţie chirurgicală majoră în ultimele 28 de zile

- metastaze cerebrale

Tratamentul se opreşte în caz de progresie a bolii sau 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.

**VII. Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatita cronică virală):** nu se aplică.

**VIII. Prescriptori:** medici specialişti oncologie medicală.

**I. Definiţia afecţiunii**

Avastin în asociere cu chimioterapie cu săruri de platină, este indicat pentru tratamentul de linia întâi al pacienţilor cu cancer pulmonar non-microcelular (NSCLC), avansat inoperabil, metastatic sau recurent, excluzând tipul histologic cu celule predominant scuamoase.

**II. Stadializarea afecţiunii**

- NSCLC avansat inoperabil, metastatic sau recurent

**III. Criterii de includere:**

- NSCLC avansat inoperabil, metastatic sau recurent.

- Vârsta > 18 ani, status de performanţă ECOG 0-1.

- Altă histologie decât cea cu celule scuamoase.

- Tensiune arterială bine controlată (< 150/100 mmHg).

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

- Doza recomandată de Avastin 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 Avastin se va continua până la primele semne de progresie a bolii sau toxicitate inacceptabilă.

**V. Monitorizarea tratamentului:**

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

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

- Femei însărcinate.

- 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.

- Terapie anticoagulantă recentă (INR > 1.5)

- Istoric de hemoptizie (>/= 1/2 linguriţa de sânge roşu per episod)

- Boala cardiovasculară semnificativă clinic.

- Metastaze cerebrale netratate.

**VII. Prescriptori:** medici specialişti oncologie medicală

**I. Definiţia afecţiunii**

- cancer colorectal

**II. Stadializarea afecţiunii**

- stadiul metastatic

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

- pacienţi netrataţi anterior pentru stadiul metastatic;

- vârsta > 18 ani

- funcţie hepatică, renală şi cardiovasculară în limite normale

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

- 5 mg/kgc, la două săptămâni sau 7,5 mg/kgc, la 3 săptămâni, în combinaţie cu chimioterapia specifică;

- doza de bevacizumab nu se reduce;

- până la progresia bolii, chiar dacă citostaticele la care s-a asociat au fost oprite (ex.: răspuns complet, reacţii adverse specifice citostaticelor)

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

- tensiunea arterială (înainte şi după fiecare administrare, + zilnic)

- proteinuria (înainte şi după fiecare administrare);

- funcţia hepatică (lunar);

- investigaţii imagistice: eco, CT la 2 - 3 luni sau în funcţie de semnele clinice de evoluţie.

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

**Reacţii adverse:** perforaţie intestinală, proteinurie (peste scor ++), tromboza arterială sau venoasă;

**Co-morbidităţi:** antecedente cardiovasculare (de exemplu IMA, AVC, HTA necontrolată)

**Non-responder:** lipsa oricărui răspuns terapeutic după trei luni de tratament;

**Non-compliant:** pacientul nu se prezintă la tratament sau refuză deliberat continuarea tratamentului.

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

- tratamentul cu bevacizumab trebuie întrerupt temporar în cazul **a)** apariţiei unei tromboze venoase sau **b)** pentru metastazectomie.

**a)** după remisiune, prin instituirea terapiei anticoagulante, tratamentul cu bevacizumab se poate relua monitorizându-se INR;

**b)** terapia cu bevacizumab se poate relua la 28 de zile de la intervenţia chirurgicală.

**VIII. Prescriptori**

- medici specialişti oncologie medicală.

**I. Definiţia afecţiunii**

- cancer renal

**II. Stadializarea afecţiunii**

- stadiul metastatic

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

- pacienţi netrataţi anterior pentru stadiul metastatic;

- risc scăzut sau mediu (criterii Motzer);

- vârsta > 18 ani;

- funcţie hepatică, renală şi cardiovasculară în limite normale.

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

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

- tensiunea arterială (înainte şi după fiecare administrare, + zilnic)

- proteinuria (înainte şi după fiecare administrare);

- funcţia hepatică (lunar);

- investigaţii imagistice: eco, CT la 2 - 3 luni sau în funcţie de semnele clinice de evoluţie

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

**Reacţii adverse:** perforaţie intestinală, proteinurie (peste scor ++), tromboza arterială sau venoasă;

**Co-morbidităţi:** antecedente cardiovasculare (IMA, AVC, HTA necontrolată)

**Non-responder:** lipsa oricărui răspuns terapeutic după trei luni de tratament;

**Non-compliant:** pacientul nu se prezintă la tratament sau refuză deliberat continuarea tratamentului.

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

- tratamentul cu bevacizumab trebuie întrerupt temporar în cazul **a)** apariţiei unei tromboze venoase

**a)** după remisiune, prin instituirea terapiei anticoagulante, tratamentul cu bevacizumab se poate relua monitorizându-se INR;

**VIII. Prescriptori**

- medici specialişti oncologie medicală.

**#M6**

***DCI: IMATINIBUM***

*1. PRESCRIEREA ŞI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ÎN PATOLOGIILE HEMATOLOGICE*

***I. INDICAŢII***

*• Pacienţi adulţi şi copii şi adolescenţi diagnosticaţi recent cu leucemie granulocitară (mieloidă) cronică (LGC/LMC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (Ph+) la care transplantul de măduvă osoasă nu este considerat un tratament de primă linie. - TERAPIE DE PRIMĂ LINIE*

*• Pacienţi adulţi şi copii şi adolescenţi cu LGC Ph+ în fază cronică după eşecul tratamentului cu alfa-interferon sau în faza accelerată sau în criză blastică.*

*• Pacienţi adulţi şi copii şi adolescenţi diagnosticaţi recent cu leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+), asociat cu chimioterapie. - TERAPIE DE PRIMA LINIE*

*• Pacienţi adulţi cu LLA Ph+ recidivantă sau refractară, în monoterapie*

*• Pacienţi adulţi cu boli mielodisplazice/mieloproliferative (MDS/MPD) asociate recombinărilor genei receptorului factorului de creştere derivat din trombocit (FCDP-R).*

*• Pacienţi adulţi cu sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) şi/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) cu recombinare a FIP1L1-FCDP-Rα.*

***II. DOZE***

*1. LMC faza cronică -* ***Imatinib 400 mg/zi***

*2. LMC faza accelerată şi criza blastică -* ***Imatinib 600 mg/zi***

*3. Leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+)*

*-* ***Imatinib 600 mg/zi***

*4. Boli mielodisplazice/mieloproliferative (MDS/MPD) -* ***Imatinib 400 mg/zi***

*5. sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) şi/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) cu recombinare a FIP1L1-FCDP-Rα. -* ***Imatinib 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.*

***III. 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;*

*• Aceste recomandări sunt valabile pentru toate indicaţiile DCI Imatinibum, mai jos fiind individualizate în funcţie de patologie.*

***Modalităţi de prescriere în funcţie de patologie***

***LGC/LMC***

*• se prescrie medicamentul inovator pentru pacienţi adulţi diagnosticaţi recent cu leucemie granulocitară (mieloidă) cronică (LGC/LMC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (Ph+) la care transplantul de măduvă osoasă nu este considerat un tratament de primă linie (iniţiere şi continuare)*

*• se prescrie medicamentul inovator pentru pacienţi adulţi cu LGC Ph+ în fază cronică după eşecul tratamentului cu alfa-interferon sau în faza accelerate (iniţiere şi continuare)*

*• se prescrie medicamentul generic pentru celelalte cazuri, corespunzător indicaţiilor din RCP, în acord cu recomandările anterioare.*

*• 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.*

***LLA***

*• 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-Rα***

*• 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;*

***Urmărire tratament - conduita terapeutică în funcţie de răspuns***

*Definirea răspunsului la terapia de primă linie cu inhibitori de tirozin-kinaza în LMC faza cronică (conform recomandărilor ELN 2009, ghidului ESMO 2012)*

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

*| | Răspuns optim | Atenţionare - | Eşec terapeutic - |*

*| | Se continuă tratamentul| monitorizare atentă, | modificarea terapiei |*

*| | | unii pacienţi pot | - terapie de linia |*

*| | | beneficia de | a II-a |*

*| | | schimbarea terapiei -| |*

*| | | terapie de linia | |*

*| | | a II-a | |*

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

*| 3 luni| Ph+ </= 95%, sau BCR- | | Ph+ > 95%, or BCR-ABL|*

*| | ABL < 10% | | > 10% |*

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

*| 6 luni| Ph+ </= 35%, or BCR-ABL| Ph+ 35% - 65% | Ph+ > 65%, or BCR-ABL|*

*| | < 10% | | > 10% |*

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

*| 12 | Ph+ 0, or BCR-ABL </= | | Ph+ >/= 1%, or BCR- |*

*| luni | 1% | | ABL > 1% |*

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

*| Orice | | Pierderea remisiunii | Pierderea răspunsului|*

*| moment| | moleculare majore | hematologic complet, |*

*| | | | pierderea remisiunii |*

*| | | | citogenetice |*

*| | | | complete, mutaţii |*

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

***IV. 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.*

*2. 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 de recidivă în urma rezecţiei tumorilor GIST cu Kit (CD117) pozitiv. Pacienţilor cu risc mic sau foarte mic de recidivă nu trebuie să li se administreze tratament adjuvant.*

*3. Tratamentul pacienţilor adulţi cu protuberanţe dermatofibrosarcomatoase (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 (CD117+) pozitive*

*• Tumori stromale gastro-intestinale operabile radical cu risc crescut de recidivă/metastazare*

*- Dimensiune peste 3 cm, index mitotic crescut, localizare extragastrică, 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 va 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 recidiva, durata tratamentului cu imatinib este de 36 luni.*

***V. 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 precede 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.*

***VI. Reluare tratament (condiţii): N/A***

***VII. 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;*

***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*

*Oprirea tratamentului trebuie raportată la CNAS în termen de maxim 10 zile de către medicul prescriptor (telefonic, prin fax sau e-mail)*

***MONITORIZAREA EFICACITĂŢII, TOLERABILITĂŢII ŞI EFECTELOR ADVERSE ÎN CAZUL SWITCH-ULUI TERAPEUTIC PENTRU DCI IMATINIBUM***

*Datorită faptului că DCI Imatinibum este un medicament la care este preferabil să nu se asume riscuri în materie de eficacitate şi siguranţă datorită unor caracteristici legate de indicele terapeutic şi că la nivel internaţional s-au raportat cazuri în care răspunsul terapeutic nu a fost menţinut după switch-ul terapeutic, Agenţia Naţională a Medicamentului şi Casa Naţională de Asigurări de Sănătate dispun monitorizarea următoarelor aspecte:*

*- Menţinerea răspunsului terapeutic în cazul tuturor indicaţiilor DCI Imatinibum (răspunsul terapeutic, precum şi modalităţile de monitorizare sunt definite pentru fiecare entitate clinică în cadrul prezentului protocol)*

*- Apariţia efectelor adverse*

*Rezultatele acestei monitorizări sunt transmise la fiecare 3 luni Ministerului Sănătăţii, care le publică pe site-ul său. Ministerul Sănătăţii realizează o analiza semestrială a rezultatelor transmise şi o publică pe site-ul său.*

*Dacă se constată apariţia efectelor adverse sau lipsa de eficacitate la mai mult de 30% dintre pacienţii trataţi cu forma generică a DCI Imatinibum (constatare obiectivată în urma analizei rezultatelor monitorizării publicate pe site-ul Ministerului Sănătăţii), prevederile prezentului protocol se modifică în termen de 30 de zile de la constatare.*

**#B**

**DCI: BORTEZOMIBUM**

**1. 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 ~ 21,500 pacienţi/an (5.72 la 100,000 de locuitori) şi prevalenţă ~ 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.

**2. 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 β2 şi albumină în ser.

**Stadiu Caracteristici Supravieţuirea**

**medie (luni)**

1 β2M < 3.5 mg/L; 62

albumină >/= 3.5 g/dL

2 β2M < 3.5 mg/L; 44

albumină < 3.5 g/dL; sau

β2M 3.5 - 5.5 mg/L

3 β2M >/= 5.5 mg/L 29

**#M8**

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

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

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

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

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

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

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

*a.2 Asocierea terapeutică cu doxorubicina lipozomală pegilată*

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

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

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

*a.3 Asocierea terapeutică cu dexametazonă*

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

*b. Mielom multiplu (pacienţi netrataţi anterior)*

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

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

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

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

*b.2.1 Asocierea terapeutică cu dexametazonă*

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

*b.2.2 Asocierea terapeutică cu dexametazonă şi talidomidă*

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

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

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

**#B**

**4. 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 immunoglobuline serice (IgA, IgG, IgM), plasmocitomul prin aspirat şi biopsie osteomedulară.

5. Criterii de excludere din tratament:

Nu este indicat tratamentul cu Velcade în cazul: Hipersensibilităţii la bortezomib, boron sau la oricare dintre excipienţi şi în cazul insuficienţei hepatice severe.

6. 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.

**7. 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.

**8. Non-responder**

**9. Non-compliant**

Tratamentul cu VELCADE 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 VELCADE poate fi reiniţiat.

**10. Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatita cronică virală)**

Dintre pacienţii cu MM, 31 - 60% care au avut un răspuns iniţial la terapia cu Velcade au avut reiniţierea tratamentului cu rezultate, iar 75% dintre pacienţi cu răspuns (> 6 luni TFI - treatment free interval) au răspuns la reiniţierea tratamentului. (Wolf JL, ASH, 2006, Conner TM, ASH, 2006, Sood R, 31 st ESMO Congress, 2006).

**#M6**

***11. 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.*

**#M6**

*[****DCI: TRIPTORELINUM****] \*\*\* Abrogat*

**#B**

**DCI: RITUXIMABUM**

Conform clasificării REAL/WHO limfoamele non-Hodgkin se împart în agresive şi indolente. Limfoamele agresive cu grad înalt de malignitate necesită tratament imediat după diagnosticare pentru că evoluţia lor naturală este spre deces.

Limfoamele indolente au o evoluţie naturală blândă care se întinde pe mai mulţi ani. În ciuda evoluţiei lor blânde, în momentul de faţă, limfoamele indolente sunt incurabile cu mijloacele terapeutice existente.

**1. Diagnostic:**

Pentru stabilirea diagnosticului de certitudine este obligatorie biopsia - de cele mai multe ori ganglionară - urmată de examenul histopatologic şi imunohistochimic care permit încadrarea limfoproliferării în categoria malignităţilor, stabilirea tipului limfocitelor afectate (limfocite B CD20 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 este obligatoriu.

Metodele de diagnostic hematologice (hemoleucograma, medulograma, imunofenotiparea limfocitelor din sânge sau măduva prin citometrie în flux), biologice (VSH, fibrinogen, proteina C reactivă. Lacticodehidrogenaza serică, funcţia renală, funcţia hepatică), imagistice (radiografie, ecografie, tomografie) permit completarea diagnosticului şi stadializarea limfoamelor, adică stabilirea gradul de extensie al bolii la diagnostic.

Alte teste de laborator care aduc elemente de prognostic, dar care nu sunt obligatorii pentru stabilirea diagnosticului sunt testele citogenetice şi de biologie celulară. Aceste teste sunt facultative.

**2. Indexul Prognostic Internaţional**

Indexul Prognostic Internaţional a fost elaborat pentru a putea prezice răspunsul la terapie al pacienţilor cu limfoame difuze cu celule mari. Indexul cuprinde 5 parametri. În lista de mai jos sunt subliniaţi factorii de prognostic nefavorabili:

• Vârsta (sub sau **peste 60**)

• Stadiul (I şi II versus **III şi IV**)

• Absenţa sau **prezenţa limfoamelor localizate extraganglionar**

• Statusul de performanţă (pacient capabil să desfăşoare normal activităţile zilnice sau **pacient care are nevoie de ajutor ca să desfăşoare activităţile zilnice**)

• LDH (lacticodehidrogenaza) serică (nivelul LDH normal sau **crescut**)

Pentru fiecare factor nefavorabil de prognostic este calculat un punct. Indexul clasifică pacienţii cu limfoame în 4 categorii.

Pacient cu risc scăzut (0 sau 1 punct) înseamnă că pacientul respectiv a cumulat în majoritate factori de prognostic favorabili (pacient tânăr, capabil să desfăşoare activităţile zilnice fără ajutor, stadiul I al bolii etc.).

Pacient cu risc crescut (4 sau 5 puncte) înseamnă că pacientul respectiv a cumulat în majoritate factori de prognostic nefavorabili (pacient în vârstă, nivel seric crescut al LDH, nu este capabil să desfăşoare activităţile zilnice fără ajutor etc.).

Indiferent de tipul de limfom mai bine de 75% din pacienţii cu risc scăzut vor supravieţui peste 5 ani, în timp ce numai 30% din pacienţii cu risc crescut vor supravieţui peste 5 ani.

Indexul de prognostic permite medicului curant să întocmească un plan de tratament mai eficient decât dacă ar ţine cont numai de stadializare şi examenele histopatologice. Acest aspect a devenit mai important în special în ultima perioadă de timp pentru că au fost descoperite noi regimuri de terapie mai eficace, a căror administrare este uneori însoţită şi de mai multe efecte secundare.

Indicele de prognostic poate să îi ajute pe medici indicând dacă aceste tratamente sunt benefice sau nu. Corespunzător, există şi Index Prognostic International pentru limfoamele foliculare (FLIPI).

**3. Tratament:**

Chimioterapia cu ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină şi prednison (CHOP) combinată cu 8 doze de Mabthera(R) (rituximab) administrată la 14 sau 21 zile este considerat tratamentul standard de prima linie pentru toate stadiile de limfom cu celula mare B, CD20+. În cazul recăderii sau lipsei de răspuns la acest tip de tratament se recurge la chimioterapie de linia a doua, mai agresivă: ICE, DHAP, ESHAP, EPOCH, MINE, care se poate asocia cu Mabthera(R) (rituximab), sau se recurge la transplantul de celule stem periferice, sau la includerea pacienţilor în studii clinice (chimioterapie cu doze crescute, menţinere cu rituximab etc.)\*2).

Chimioterapia cu ciclofosfamidă, vincristină, prednison cu sau fără doxorubicină (CHOP) la care se asociază Mabthera(R) (rituximab) reprezintă tratamentul de prima linie pentru stadiile III şi IV ale limfomului folicular. În formele indolente se recomandă tratamentul de menţinere cu Mabthera(R) (rituximab), administrat la 2 sau 3 luni, timp de 2 ani.

Mabthera(R) (rituximab) poate fi utilizat de asemenea în combinaţii, ca tratament de prima sau a doua linie şi a altor tipuri de limfoame (limfom de manta, limfom Burkitt etc.)

Doza recomandată de Mabthera(R) (Rituximab) în asociere cu chimioterapia este de 375 mg/mp suprafaţă corporală, pentru 8 cicluri (14 sau 21 zile pe ciclu), administrat în ziua 1 a fiecărui ciclu de chimioterapie.

Doza recomandată de MabThera (Rituximab) în tratamentul de întreţinere este de 375 mg/mp suprafaţă corporală o dată la 2 sau 3 luni, până la progresia bolii sau pentru o perioadă de maxim 2 ani\*1).

**B1. Limfom folicular**

**Diagnostic şi evaluare**

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

| **Diagnostic:** |

| Biopsie ganglionară şi/sau biopsie medulară pentru diagnosticul de limfom cu |

| examen histopatologic şi imunohistochimic (CD20) |

| Teste suplimentare din sânge sau măduvă osoasă pentru a stabili tipul exact |

| de limfom: |

| Markerii celulari de suprafaţă |

| Teste genetice (dacă sunt necesare) |

| Explorări imagistice pentru stadializare |

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

|

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

| **Evaluare:** |

| Examinare fizică în special a zonelor cu noduli limfatici, ficat şi splină |

| Verificare stare generală |

| Întrebări despre febră şi scădere în greutate |

| Hemoleucogramă completă |

| Teste de sânge pentru evaluarea funcţiei renale şi hepatice, LDH serice, |

| calciu seric şi acid uric. |

| Radiografie toracică sau CT |

| CT abdomen şi pelvis |

| **Facultativ:** |

| Aspiraţie medulară şi biopsie |

| CT gât |

| Discuţii despre efectele terapiei asupra fertilităţii |

| Teste sanguine pentru determinarea beta-2-microglobulinei şi a acidului uric |

| Măsurarea imunoglobulinelor |

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

**B1. Limfom folicular**

**Protocol Terapie**

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

| **Tratament iniţial:** |

| Stadiul I sau II |

| Chimioterapie (COP) ± iradierea zonei afectate |

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

|

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

| |

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

| Răspuns parţial | | Boală progresivă sau |

| (reducerea tumorii | | lipsa răspunsului |

| cu cel puţin 50%) | | (tumora nu se reduce) |

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

| |

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

| Vizite la doctor | | Reevaluarea stării |

| pentru examinare şi | | pacientului şi |

| teste la fiecare 3 luni | | retratarea acestuia |

| timp de un an, apoi la | | (vezi tratamentul |

| fiecare 3 - 6 luni. | | stadiilor II, III şi IV)|

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

|

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

| Reluarea creşterii |

| tumorii |

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

|

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

| Reevaluarea stării |

| pacientului şi |

| retratarea acestuia |

| (vezi tratamentul |

| stadiilor II, III şi IV)|

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

**B1. Limfom folicular**

**Protocol terapie**

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

| **Tratament iniţial:** |

| Stadiul II cu adenopatie abdominală |

| sau stadiul III şi IV |

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

|

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

| **Evaluarea indicaţiei de tratament:** |

| Pacient eligibil pentru studii clinice |

| Limfomul este cauzator de simptome |

| Posibilă afectare a organelor vitale |

| Elemente sanguine scăzute |

| Mase tumorale mari |

| Creşterea susţinută a tumorii după 6 luni|

| Pacientul solicită tratament |

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

| |

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

| Nu există indicaţie| | Există indicaţie |

| de tratament | | de tratament |

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

| |

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

| Vizite la doctor | | Chimioterapie COP |

| pentru examinare şi| | (ciclofosfamidă, |

| teste la fiecare | | vincristin, |

| 3 luni timp de un | | prednison) + |

| an, apoi la fiecare| | rituximab |

| 3 - 6 luni. | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

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

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

\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | Răspuns | | Urmărire |

| | | parţial sau | | în caz de|

\_\_\_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | complet | | recădere |

| Reluarea creşterii| | Transformare în limfom| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| tumorii | | difuz (biopsia poate | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| | fi utilă) - vezi | \_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | protocolul de | | Menţinere | | Tratament|

| Tratament de linia| | tratament pentru | | cu rituximab| | de linia |

| a 2-a | | limfomul difuz | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| | a 2-a |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| | (R-COP) |

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

**B2. Limfom difuz cu celule mari B**

**Diagnostic şi evaluare**

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

| **Diagnostic:** |

| Biopsie ganglionară şi/sau biopsie medulară pentru diagnosticul de limfom |

| cu examen histopatologic şi imunohistochimic (CD20) |

| Teste suplimentare din sânge sau măduvă osoasă pentru a stabili tipul exact |

| de limfom: |

| Markerii celulari de suprafaţă |

| Teste genetice (dacă sunt necesare) |

| Explorări imagistice pentru stadializare |

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

|

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

| **Evaluare:** |

| Examinare fizică în special a zonelor cu noduli limfatici, ficat şi splină |

| Verificare stare generală |

| Întrebări despre febră şi scădere în greutate |

| Hemoleucogramă completă |

| Teste de sânge pentru evaluarea funcţiei renale şi hepatice, LDH serice, |

| calciu seric şi acid uric. |

| Radiografie toracică |

| CT torace, abdomen şi pelvis |

| Aspiraţie medulară şi biopsie |

| Calcularea Indicelui de Prognostic Internaţional (IPI) |

| Teste sanguine pentru determinarea beta-2-microglobulinei |

| Evaluarea funcţiei cardiace prin ecocardiografie |

| **Facultativ:** |

| CT gât |

| CT sau RMN al capului |

| Discuţii despre efectele terapiei asupra fertilităţii |

| Examen coprologic în caz de anemie |

| Teste HIV |

| Puncţie rahidiană dacă limfomul este sinusal, testicular, spinal sau dacă |

| testul HIV este pozitiv |

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

**B2. Limfom difuz cu celule mari B**

**Protocol terapie**

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

| **Tratament iniţial:** |

| Stadiul I sau II |

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

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

| |

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

| Tumora < 10 cm | | Tumora > 10 cm |

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

| |

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

| Nivele LDH crescute | | Stare generală bună |

| Stadiu II | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Vârsta > 60 ani | |

| Stare generală proastă| |

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

| |

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

| CHOP 6 - 8 cicluri + | | CHOP 3-4 cicluri + |

| rituximab +/- | | rituximab +/- |

| radioterapie cu doze | | radioterapia cu doze |

| medii a zonei afectate| | medii a zonei afectate|

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

| |

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

| Repetarea testelor pozitive |

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

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

| | |

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

| Răspuns | | Răspuns | | Lipsă |

| complet | | parţial | | răspuns |

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

| | | |

\_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_ \_\_v\_\_\_\_\_\_\_ v \_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_

| Urmărire la| | Pacient | | Tratament |

| 3 luni timp| | eligibil | | linia a 2-a|

| de 2 ani, | | pentru | | (R-CHOP) |

| apoi la | | studii | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 6 luni timp| | clinice |

| de 3 ani | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

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

|

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

| Tratament |

| linia a |

| 2-a în caz |

| de recădere|

| (R-CHOP) |

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

**B2. Limfom difuz cu celule mari B**

**Protocol terapie**

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

| **Tratament iniţial:** |

| Stadiul III sau IV |

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

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

| |

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

| IPI scăzut (0 - 1) | | IPI crescut (2 sau mai mare) |

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

| |

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

| CHOP 6 - 8 cicluri + | | CHOP 6 - 8 cicluri + rituximab |

| rituximab | | sau |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| | Evaluare pentru includere în |

| | studii clinice (chimioterapie |

| | cu doze crescute sau transplant|

| | de celule stem) |

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

| |

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

| Repetarea testelor pozitive |

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

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

| | |

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

| Răspuns | | Răspuns | | Lipsă răspuns|

| complet | | parţial | | sau recădere |

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

| | | |

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

| Urmărire la| | Pacient | | Chimioterapie | | Tratament |

| 3 luni timp| | eligibil | | cu doze mari +| | linia a 2-a |

| de 2 ani, | | pentru | | rituximab +/- | | (R-CHOP) |

| apoi la | | studii | | radioterapie | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 6 luni timp| | clinice | | sau |

| de 3 ani | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| | Evaluarea |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| | pacientului |

| | pentru studii |

\_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_ | clinice sau |

| Tratament | | transplant de |

| linia a | | celule stem |

| 2-a în caz | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| de recădere|

| (R-CHOP) |

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

**MabThera (Rituximab) este indicat atât pentru tratamentul pacienţilor cu limfom folicular, netrataţi anterior, în asociere cu chimioterapia COP, cât şi al pacienţilor cu limfom folicular chimiorezistent sau care a recidivat de două sau mai multe ori după chimioterapie\*1).**

**MabThera (Rituximab) este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu limfom non-Hodgkin difuz cu celula mare B, cu marker CD 20 pozitiv, în asociere cu chimioterapia CHOP\*1).**

**MabThera (Rituximab) este indicat pentru tratamentul de întreţinere al limfomului folicular refractar/recidivat care a răspuns la tratamentul de inducţie cu chimioterapie, cu sau fără MabThera\*1).**

În cazul limfoamelor agresive asocierea R-CHOP creşte rata remisiunilor complete de la 30 - 40% în cazul chimioterapiei convenţionale, la 76 - 85% şi chiar 95%. Aceste rezultate sunt semnificative, având în vedere ca limfoamele agresive au o istorie naturală de scurtă durată cu o evoluţie rapidă către deces (6 - 12 luni).

La pacienţii tineri, studiul MlnT a demonstrat că MabThera plus chimioterapia îmbunătăţesc semnificativ TTF şi OS pentru pacienţii cu DLBCL

- 3-ani EFS: 79% vs 59%; p < 0.001

- 3-ani OS: 93% vs 84%; p < 0.001\*4)

În cazul limfoamelor indolente, indiferent de regimul de chimioterapie (CVP, CHOP, MCP, CHVP) terapia pe bază de MabThera a demonstrat o îmbunătăţire semnificativă a supravieţuirii globale în 4 studii de faza III cu follow-up pe termen lung (până la 5 ani).

- R-CVP vs CVP: 4-ani OS estimat: 83% vs 77% p = 0.0290

- R-CHOP vs CHOP: 4-ani OS: 90% vs 81% p = 0.039\*5)

Deşi cu o evoluţie naturală mai blândă (5 - 10 ani), limfoamele indolente au un management mai dificil din cauza recăderilor frecvente şi a imposibilităţii obţinerii vindecării utilizând schemele standard de tratament. Beneficiul terapiei cu rituximab şi chimioterapie se cuantifică pentru pacienţii cu limfoame indolente şi în creşterea supravieţuirii fără semne de boală de la 15 luni la 32 de luni.

În cazul limfoamelor indolente, tratamentul de întreţinere creşte supravieţuirea fără progresie cu mai mult de 3 ani.

**DCI: ANAGRELIDUM**

**Protocol Terapeutic**

**I. Definiţia afecţiunii**

**Trombocitemia esenţială**

Sindroamele mieloproliferative cronice sunt caracterizate prin dereglări neoplazice ale celulelor stem hematopoetice. Aceste tulburări se datorează unei expansiuni clonale ale celulelor stem hematopoetice, determinând un grup de tulburări care include patru entităţi: trombocitemia esenţială, policitemia vera, leucemia mieloidă cronică şi osteomielofibroza.

Trombocitemia esenţială este caracterizată de o creştere a numărului de plachete peste limita normală care este considerată de majoritatea laboratoarelor a fi între 150,000 şi 450,000/microlitri (Petrides 2001). În general, creşterea numărului plachetelor, vârsta înaintată şi factorii de risc adiţionali cum ar fi hipercolesterolemia şi/sau diabetul zaharat care determină alterări vasculare sunt asociate cu un risc crescut de complicaţii tromboembolice.

Trombocitemia esenţială este considerată o boală a vârstei mijlocii, cu instalare în decadele 5 şi 6 ale vieţii şi preponderenţă uşor crescută la femei (3, 4). De asemenea, boala este frecvent diagnosticată la pacienţi asimptomatici, adulţi tineri şi chiar copii (aproximativ 10 - 25% dintre pacienţii cu trombocitemie esenţială sunt adulţi cu vârsta sub 40 de ani). Este de remarcat faptul că, dintre pacienţii asimptomatici, aproximativ 7% pe an vor deveni simptomatici. Incidenţa bolii în populaţia generală este de 2,5 cazuri/100000 persoane/an.

**II. Stadializarea afecţiunii**

Nu există în literatura de specialitate o stadializare specifică acestei afecţiuni. Creşterea numărului trombocitelor determină apariţia evenimentelor tromboembolice care conduce la creşterea morbidităţii şi - dacă sunt implicate arterele coronare, cerebrale sau artera pulmonară - a mortalităţii. Din acest motiv, prevenţia primară şi secundară a trombozei prin scăderea numărului de plachete are o importanţă critică pentru pacienţii suferinzi de trombocitemie esenţială. Se estimează că 25% dintre pacienţii cu trombocitemie dezvoltă complicaţii tromboembolice (Beykirch şi colab., 1997).

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

Criteriile PVSG adoptate internaţional diagnostichează trombocitemia esenţială conform unor criterii de excludere eliminând trombocitozele secundare (reactive) şi alte MPD-uri, pe baza unor criterii specifice acestor boli (cromozomul Ph pentru leucemia mieloidă cronică, creşterea masei celulelor roşii sau Ht pentru policitemia vera, fibroza excesivă de colagen pentru IMF), precum şi câteva criterii nespecifice pentru excluderea trombocitozelor secundare (ex. inflamaţii sau deficienţa depozitelor de fier etc.), dar nu oferă criterii de recunoaştere pozitivă a trombocitemiei esenţiale. În contradicţie, noile criterii ale MPDs, elaborate de Michielis şi colab., European Working Group on MPD, precum şi noile criterii ECP (extensia criteriilor WHO) se bazează în primul rând pe recunoaşterea caracteristicilor fiecărui subtip de MPD (ex. pe baza examenului histopatologic al măduvei osoase). Thiele şi colab. au arătat că examenul histopatologic poate diferenţia TE, PV (inclusiv stadiul prepolicitemic) şi IMF (inclusiv stadiile IMF-0 şi IMF-1) şi, în completare, poate diferenţia cazurile cu trombocitoză secundară sau eritrocitoză).

Urmare a celor descrise mai sus, câteva concluzii sunt importante şi necesare:

1. Este recomandată diagnosticarea MPD-TE conform criteriilor ECP sau WHO. De asemenea, este importantă efectuarea biopsiei în centre specializate înainte de începerea oricărui tratament. Doar în cazul pacienţilor care au beneficiat deja de terapie citoreductivă şi la care nu s-a efectuat biopsia, precum şi la pacienţii vârstnici sau a căror stare de sănătate este precară, se acceptă diagnosticul trombocitemiei esenţiale conform criteriilor PVSG.

2. Obiectivul tratamentului sindroamelor mieloproliferative cu trombocitemie este să înlăture complicaţiile fatale posibile şi să prevină sau să diminueze simptomatologia clinică. Obiectivul major este să prevină trombozele, precum şi complicaţiile tromboembolice, ca fiind cauza principală de morbiditate şi mortalitate.

3. Tratamentul trebuie individualizat în funcţie de riscul individual al fiecărui pacient la tromboză şi sângerare majoră. Sângerarea poate fi uşor prevenită prin menţinerea numărului plachetelor sub 1000 x 109/L (sau sub 1500 x 109/L la pacienţii sub 40 de ani) prin utilizarea medicaţiei citoreductive şi evitarea antiagregantelor la aceste valori mari. Următoarele criterii sunt recunoscute ca factori majori de risc pentru tromboză şi embolism:

a) Vârsta peste 60 de ani

b) Prezenţa unui eveniment trombotic anterior

c) Numărul plachetelor (350 - 2200 x 109/L cu un vârf la 900 x 109/L) aşa cum s-a arătat în metanaliza efectuată de Michelis şi colab., precum şi conform concluziei că tratamentul citoreductiv previne complicaţiile trombotice

d) Factorii adiţionali de risc includ 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 ale arterelor coronare, cerebrale etc., status hipercoagulabil din timpul sarcinii, infecţii sistemice, afecţiuni maligne adiţionale, intervenţii chirurgicale majore.

e) Tratamentul trebuie să nu facă rău pacientului (se aplică principiul primum non nocere). Dacă luăm în considerare posibila leucogenicitate a oricărui medicament citostatic, inclusiv hidroxiureea, medicamentul se poate administra pentru perioade prelungite de timp numai la pacienţii a căror speranţă de viaţă nu este substanţial mai lungă decât timpul mediu de tranziţie la s-AML (aprox. 15 ani). În mod arbitrar, hidroxiureea poate fi administrată ca prima linie terapeutică la pacienţi în vârstă de peste 60 de ani.

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

Obiectivul terapeutic al terapiei tromboreductive cu HU, ANG sau IFN 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.

Pe baza principiilor enunţate mai sus, iată în cele ce urmează:

**Algoritmul de tratament al sindroamelor mieloproliferative cu trombocitemie, în conformitate cu riscul individual**

Nr. Plachete 18 - 60 ani/absenţa 18 - 60 ani/prezenţa > 60 de ani

(x 109/L) în antecedente a în antecedente a

evenimentelor evenimentelor

tromboembolice, tromboembolice,

trombofilie negativ trombofilie pozitiv

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

400 - 1000 (O) sau ASA IFN sau ANG + ASA (HU\*) + ASA

600-1000 progresiv\*\*\* IFN sau ANG + ASA IFN sau ANG + ASA HU + ASA

1000 - 1500 IFN sau ANG sau ASA IFN sau ANG (+ ASA\*\*) HU + ASA\*\*

\_ \_

1500 - 2000 (HU |\_|) IFN sau ANG HU |\_| IFN sau ANG HU

\_ \_

> 2000 HU (+/- TAF) |\_| IFN (+/- TAF) |\_| IFN HU

sau ANGHU sau ANG

\_ \_

> 2000 + sângerare HU + TAF |\_| IFN HU + TAF |\_| IFN TAF + HU

majoră sau ANG sau ANG

Risc standard Risc crescut

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

\* ASA permisă la pacienţii foarte tineri sau la cei la pacienţii în vârstă la indicaţia medicului cardiolog

\*\* HU trebuie administrată la pacienţi cu status trombofilic adiţional; la ceilalţi pacienţi este opţional.

\*\*\* Trombocitemie progresivă cu creşteri ale numărului de plachete > 200 x 109/L)

(ASA - aspirină, IFN - interferon alpha, ANG - anagrelide, HU - hydroxyureea, TRF - trombofereza, O - opţional).

Comentarii:

1. Am introdus noţiunea de sindroame mieloproliferative cu trombocitemie pe baza experienţei pacienţilor cu creşteri ale numărului de plachete > 200 x 109/L în 2 luni vor atinge întotdeauna cifre ale numărului de plachete pentru care este indicată terapia tromboreductivă. Introducerea timpurie a terapiei minimizează timpul în care pacienţii sunt supuşi unui risc crescut de tromboză, în concordanţă cu studiile care arată că riscul trombotic este dependent de timpul în care numărul de plachete este crescut.

2. Dozele recomandate sunt următoarele: ASA 50 - 100 mg/zi (sau chiar 100 mg la două zile); ANG - 1 - 5 mg/zi; IFN 1 - 30 MIU/săptămână; HU 0,5 - 2 mg/zi.

3. În cazul insuficienţei acestor doze sau apariţiei efectelor adverse, IFN poate fi un substitut pentru ANG şi viceversa. În cazul unui efect insuficient sau apariţiei efectelor adverse, un alt agent dintre cei trei agenţi tromboreductivi poate fi adăugat în combinaţie, permiţând reducerea dozei medicamentului administrat ca prima linie terapeutică.

4. Alegerea între ANG şi IFN este decizia medicului curant, care va adapta tratamentul în funcţie de particularităţile cazului (de ex. complianţa la administrarea IFN etc.). În TE adevărată, ANG poate fi prima decizie terapeutică la pacienţii tineri, fără a reprezenta o recomandare absolută.

5. La niveluri crescute ale plachetelor (> 1500 x 109/L şi mai ales (> 2000 x 109/L) există în paralel risc trombotic şi hemoragie. Iată de ce se recomandă atingerea în cât mai scurt timp a unui număr de plachete sub 1000 x 109/L. La acest nivel, singurul risc este cel al trombozelor, care poate fi redus prin adăugarea de ASA. Pentru a realiza rapid reducerea numărului de trombocite, se recomandă administrarea HU chiar şi la pacienţi cu vârsta < 60 de ani. Odată ce numărul de plachete se reduce sub 1000 x 109/L, putem schimba HU fie cu ANG, fie cu IFN.

6. Dacă pacientul aflat sub tratament cu ANG sau IFN nu are efecte adverse semnificative şi împlineşte vârsta de 60 de ani, administrarea continuă a medicaţiei este permisă.

7. ASA poate fi administrată discontinuu la pacienţii cu risc scăzut dacă terapia de menţinere tromboreductivă menţine constant numărul de plachete sub 400 x 109/L. ASA nu se administrează la pacienţii cu anticoagulante (warfarin sau medicaţie similară), care constituie terapia pe toată durata vieţii la pacienţii cu istoric de tromboembolism venos. ANG nu se administrează la gravide sau la pacientele care îşi planifică o sarcină.

8. Sângerarea trebuie rezolvată utilizând etamsilat, derivaţi de plasmă, agenţi nespecifici. Antifibrinoliticile sau concentraţi ce conţin factori activatori ai coagulării trebuie evitaţi sau utilizaţi în caz excepţional cu precauţie (mai ales la pacienţi cu accidente tromboembolice în antecedente, aceste intervenţii terapeutice pot determina recurenta). Fireşte, administrarea antiagregantelor trebuie întreruptă.

Thromboreductin (anagrelidum) trebuie dozat individual pentru fiecare pacient. Doza iniţială este de 1 mg administrat oral, de două ori pe zi. Doza iniţială se menţine cel puţin o săptămână. După o săptămână, doza poate fi scăzută gradat pentru fiecare pacient pentru a obţine doza minimă eficace necesară pentru a reduse şi/sau a menţine numărul trombocitelor sub 600 x 109/L şi, în mod ideal la valori între 105 x 109/L - 400 x 109/L. Creşterea dozei nu trebuie să depăşească 0,5 mg în oricare săptămână, iar doza maximă unică recomandată nu trebuie să depăşească 2,5 mg. Răspunsul terapeutic trebuie controlat periodic. Dacă doza iniţială este > 1 mg pe zi, numărul trombocitelor se verifică o dată la două zile în timpul primei săptămâni de tratament şi cel puţin o dată pe săptămână după aceea, până se obţine o doză de întreţinere stabilă. De obicei, se observă o reducere a numărului trombocitelor în 14 până la 21 de zile de la începutul tratamentului, iar la majoritatea pacienţilor se observă şi se menţine un răspuns terapeutic adecvat la o doză de 1 până la 3 mg pe zi. Schimbarea unui tratament anterior (HU sau INF) trebuie făcută într-o manieră de întrepătrundere. ANG este indicată pentru uz permanent. După încetarea tratamentului, o recidivă a numărului de trombocite către valorile de dinaintea tratamentului va apărea în câteva zile.

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

Monitorizarea tratamentului implică monitorizarea cu stricteţe a numărului trombocitelor. Se recomandă efectuarea hemoleucogramei regulat (hemoglobina, numărarea trombocitelor şi leucocitelor). Evaluarea parametrilor hepatici (TGO, TGP) şi testele funcţiei renale (creatinina serică, ureea) trebuie efectuate la intervale regulate, mai ales în cazul disfuncţiilor hepatice sau renale preexistente. Orice manifestare hemoragică/trombotică constituie un semnal de alarmă pentru pacient pentru a se adresa medicului curant.

Nu se recomandă utilizarea concomitentă a ANG cu alţi inhibitori ai fosfodiesterazei (PDE III). Se recomandă precauţie în utilizarea la copii. Deoarece conţine lactoză, nu se administrează la pacienţii cu intoleranţă la galactoză, deficit de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză.

**VI. Criterii de excludere din tratament**

Nu se administrează ANG la pacienţi cu hipersensibilitate la ANG sau la oricare dintre excipienţii medicamentului. De asemenea, nu se administrează ANG la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă precum şi la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 50 ml/min). În studii clinice, pacienţii cu afecţiuni cardiovasculare de grad 3 sau 4 cu un raport terapeutic risc/beneficiu negativ au fost excluşi. Nu se administrează ANG în sarcină şi alăptare.

În caz de rezistenţă terapeutică la ANG, trebuie avute în vedere alte tipuri de tratament. În timpul tratamentului, numărarea trombocitelor trebuie efectuată regulat.

**VII. Reluare tratament (condiţii)** - nu este cazul - prescrierea se efectuează pe o durată de timp nelimitată.

**VIII. Prescriptori** - medici hematologi şi oncologi

**DCI: INTERFERON ALFA 2B**

**I. Definiţia afecţiunii**

Leucemie cu celule păroase

**II. Stadializarea afecţiunii**

Leucemie cu celule păroase

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

Leucemie cu celule păroase: Tratamentul pacienţilor cu leucemie cu celule păroase.

**IV. 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.

**V. 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.

**VI. 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 NA**

**- Non-compliant NA**

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

**VIII. Prescriptori** - Medicii Hematologi, Oncologi

**I. Definiţia afecţiunii**

Leucemie mieloidă cronică

**II. Stadializarea afecţiunii**

Leucemie mieloidă cronică

**III. Criterii de includere (vârstă, 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.

**IV. 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/mp, 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).

**V. 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.

**VI. 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.

**- Non-compliant NA**

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

**VIII. Prescriptori** - Medicii Hematologi, Oncologi (dacă este cazul)

**I. Definiţia afecţiunii**

Limfom folicular

**II. Stadializarea afecţiunii**

Limfom folicular

**III. Criterii de includere (vârstă, 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.

**IV. 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).

**V. 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.

**VI. 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 NA**

**- Non-compliant NA**

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

**VIII. Prescriptori** - Medicii Hematologi, Oncologi (dacă este cazul)

**I. Definiţia afecţiunii**

Melanom Malign

**II. Stadializarea afecţiunii**

Interferon alfa 2b este indicat în stadiile: IB, IIC, IIIA, B, C de Melanom Malign

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

Interferon alfa 2b este indicat ca terapie adjuvantă la pacienţii care după intervenţia chirurgicală nu mai prezintă tumoră, dar la care există un risc crescut de recurenţă sistemică, de exemplu pacienţii cu interesare primară sau recurentă (clinică sau patologică) a ganglionilor limfatici.

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

Terapie de inducţie: interferon alfa-2b intravenos, 20 milioane UI/m2 zilnic, timp de 5 zile/săptămână, timp de 4 săptămâni; Tratament de întreţinere, 10 milioane UI/mp, subcutanat, de 3 ori pe săptămână timp de 48 săptămâni. Tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă apar reacţii adverse severe/intoleranţă: granulocitele < 500/mm3; ALT/AST > 5 x limita superioară a valorii normale. Tratamentul se va relua la 50% din doza anterioară.

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

Funcţia hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze săptămânal în timpul fazei de inducţie a terapiei şi lunar în timpul fazei de întreţinere a terapiei. 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.

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

**- Reacţii adverse**

Întrerupere tratament în caz de: granulocitele < 250/mm^3 sau ALT/AST > 10 x limita superioară a valorii normale; 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 NA**

**- Non-compliant NA**

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

**VIII. Prescriptori** Medici specialişti oncologie medicală

**Definiţia afecţiunii** - Mielom multiplu

**Stadializarea afecţiunii** - Mielom multiplu

**Criterii de includere (vârstă, 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.

**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.

**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 NA**

**- Non-compliant NA**

**Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatita cronică virală) NA**

**Prescriptori** - Medicii Hematologi; Oncologi

**Definiţia afecţiunii** - Tumoră carcinoidă

**Stadializarea afecţiunii** - Tumoră carcinoidă

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

Tratamentul tumorilor carcinoide cu metastaze limfatice ganglionare sau hepatice şi cu "sindrom carcinoid".

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

Doza uzuală este de 5 milioane UI (3 - 9 milioane UI), administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână, (o dată la două zile). Pentru pacienţii cu boală avansată, poate fi necesară o doză zilnică de 5 milioane UI. Tratamentul trebuie întrerupt temporar în timpul şi după intervenţia chirurgicală. Tratamentul trebuie continuat cât timp pacientul răspunde la tratamentul cu interferon alfa - 2b.

**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.

**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 NA**

**- Non-compliant NA**

**Reluare tratament (condiţii) - NA**

**Prescriptori** - Medici specialişti oncologie medicală

**DCI: EPOETINUM ÎN ANEMIA ONCOLOGICĂ**

Severitatea anemiei pacienţilor oncologici depinde de extinderea bolii de bază şi de intensitatea terapiei antitumorale.

Cele mai utilizate criterii pentru evaluarea toxicităţii induse terapeutic sunt cele ale World Health Organization (WHO) şi National Cancer Institute (NCI), care sunt aproape identice în clasificarea severităţii anemiei.

TABEL 1

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

|NR. | SEVERITATE | WHO (g/dl) | NCI (g/dl) |

|CRT.| | | |

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

| 1. | GRAD 0 (NORMAL) | > 11 | NORMAL |

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

| 2. | GRAD 1 (UŞOARĂ) | 9,5 - 10,9 | 10,0 - NORMAL |

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

| 3. | GRAD 2 (MODERATĂ) | 8,8 - 9,4 | 8,0 - 10 |

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

| 4. | GRAD 3 (GRAVĂ SEVERĂ) | 6,5 - 7,9 | 6,5 - 7,9 |

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

| 5. | GRAD 4 (AMENINŢĂ VIAŢA) | < 6,5 | < 6,5 |

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

Gradul de severitate al anemiei depinde de nivelul de Hb, rapiditatea instalării anemiei, mecanisme compensatorii şi co-morbidităţi.

Anemia a fost definită în ECAS ca "orice Hb mai mică de 11 g/dl indiferent de sex şi vârstă".

Bolnavii cu afecţiuni maligne trebuie evaluaţi prin iniţierea tratamentului anemiei atunci când:

Hb < 11 g/dl indiferent de vârstă sau sex

**INDICAŢIILE GENERALE ALE TRATAMENTULUI CU EPOETINUM ÎN BOALA NEOPLAZICĂ**

CRITERII DE INCLUDERE:

• Tratamentul anemiei (Hb < 11 g/dl) la pacienţii adulţi şi copii cu tumori maligne solide sau hematologice care primesc sau urmează să primească chimioterapie cu potenţial toxic medular sau hematogen

• Tratamentul anemiei (Hb < 11 g/dl) la pacienţii adulţi şi copii cu tumori maligne solide sau hematologice care primesc sau urmează să primească radioterapie cu potenţial toxic medular ori hematogen

• Tratamentul în scop paliativ la tumori maligne solide şi hematologice, adulţi şi copii, cu sindrom anemic simptomatic (Hb < 11 g/dl, fatigabilitate, dispnee), inclusiv pacienţii care au necesitat transfuzia de sânge (la valori ale Hb < 8 g/dl) şi sindrom anemic asimptomatic (Hb < 11 g/dl)

• Tratamentul în scop paliativ la tumori maligne solide şi hematologice, adulţi şi copii, cu sindrom anemic simptomatic (Hb < 11 g/dl, fatigabilitate, dispnee), inclusiv pacienţii care au necesitat transfuzia de sânge (la valori ale Hb < 8 g/dl)

• Tratamentul pacienţilor anemici (Hb < 11 g/dl) dependenţi de transfuzii, situaţie în care eritropoietina se iniţiază concomitent cu transfuzia de sânge

• Fac excepţie de la regulile prezentate situaţiile în care tratamentul cu EPOETINUM este singura alternativă terapeutică la pacient cu anemie severă care îi menţine în viaţă:

- Imposibilitatea transfuziei de sânge legate de pacient (sideremia crescută, lipsa sângelui compatibil, refuzul transfuziei de către pacient)

- Sindroame mielodisplazice

În situaţiile menţionate se acceptă tratamentul cu EPOETINUM la valori ale Hb mai mici de 8 g/dl.

CRITERII DE CONTINUARE:

• Răspunsul terapeutic "creşterea Hb cu cel puţin 1 g/dl" - se va evalua la 4, 8 şi 12 săptămâni de la iniţierea terapiei.

• Dacă pacientul se afla în curs de chimioterapie sau radioterapie se permite continuarea tratamentului până la valori ale hemoglobinei de 14 mg/dl.

• Pacienţii care au încheiat tratamentul chimio şi/sau radioterapie vor urma tratament cu eritopoietine până la valori ale Hb de 14 g/dl, atâta timp cât mai se obţin îmbunătăţiri ale simptomatologiei clinice, dar nu mai puţin de 4 săptămâni de la terminarea tratamentului.

• Dacă valoarea Hb depăşeşte 14 g/dl tratamentul cu eritropoietina se opreşte mai repede de 3 luni.

CRITERII DE EXCLUDERE

• Se exclude tratamentul cu EPOETINUM în anemia cu Hb < 8 g/dl.

• Se exclude tratamentul cu EPOETINUM în anemia refractară la tratament - valori în scădere ale hemoglobinei după 3 luni consecutive de tratament.

• Se exclude tratamentul cu EPOETINUM la pacienţi fără răspuns hematologic "creşterea Hb cu cel puţin 1 g/dl" la 4 săptămâni de la dublarea dozei de iniţiere.

(900 UI/Kg/săptămână)

• Se exclude tratamentul cu EPOETINUM la pacienţi cu anemie, indiferent de valoarea Hb, în cazul pacienţilor care au prezentat în antecedente sau prezintă hipersensibilitate la medicaţie.

• Se exclude tratamentul cu EPOETINUM la pacienţi cu anemie, indiferent de valoarea Hb, în cazul pacienţilor cu hipertensiune greu controlabilă terapeutic.

• Anemia feriprivă care poate să însoţească tumori maligne (solide) şi cancere hematologice, deci sideremie şi feritină în valori mici.

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

**| Corectarea anemiei de altă|**

**| cauză decât cancerul |**

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

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

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

**|Valoare normală| |Hb 9 - 11 g/dl| |Hb </= 11.9 g/dl | | Hb < 9g/dl |**

**|a Hb-ei | |simptomatic | |asimptomatic | | |**

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

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

**|Nu se recomandă| | Iniţierea | | Iniţierea FSE | |Evaluarea pt. necesarul|**

**|tratament | | tratamentului | | în funcţie de | |de transfuzie şi a |**

**|profilactic | | cu FSE | | factorii | |începerii tratamentului|**

**| | | | | individuali | |cu FSE în funcţie de |**

**| | | | | | |factorii individuali |**

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

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

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

**| Tratament până la valoarea ţintă |**

**| a Hb: 12 g/dl |**

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

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

**| Individualizarea tratamentului pt. |**

**| menţinerea valorii ţintă a Hb-ei |**

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

FSE = factor de stimulare a eritropoetinei

**#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**

**TRASTUZUMABUMUM**

**I. Definiţia afecţiunii:** cancer mamar

**#M8**

***II. Stadializarea afecţiunii:***

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

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

**#B**

**III. Criterii de includere:**

- cancer mamar documentat histopatologic

- test IHC 3+ sau FISH pozitiv sau CISH pozitiv pentru receptorii HER2

- ganglioni limfatici negativi şi T > 2 cm sau G 2 - 3.

- ganglioni limfatici pozitivi

- fracţie de ejecţie ventriculară > 50%

**#M8**

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

*- scheme terapeutice recomandate:*

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

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

*Durata tratamentului este de 12 luni sau până la recurenţa bolii*

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

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

**#B**

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

- fracţia de ejecţie se va măsura la 3, 6, 9, 12 luni de la începerea tratamentului cu Herceptin.

Dacă se constată scăderea cu peste 20% de la baseline sau cu 10 - 15% sub limita normală se întrerupe tratamentul. Se reevaluează FEVS după 4 săptămâni şi dacă valoarea nu se normalizează, se întrerupe definitiv tratamentul.

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

- Insuficienţa Cardică Congestivă confirmată

- aritmii necontrolate cu risc crescut

- angină pectorală care necesită tratament

- tulburare valvulară semnificativă clinic

- dovada unui infarct transmural pe ECG

- hipertensiunea arterială slab controlată

**VII. Reluare tratament (condiţii)** - nu se aplică

**VIII. Prescriptori:** medici specialişti oncologie medicală

**DCI: CYCLOPHOSPHAMIDUM**

**Indicaţii**

Cyclophosphamidum este recomandat ca:

**1. terapie de linia I sau a II-a** (după lipsă de răspuns, recăderi frecvente sau efecte adverse) în sindromul nefrotic primitiv (proteinurie > 3.5 g/24 ore; albumine serice < 3 g/dL), eRFG > 30 mL/min şi diagnostic anatomo-histologic precizat al leziunii renale [nefropatia glomerulară membranoasă (GM), nefropatia cu leziuni glomerulare minime (NLGM), glomerulocleroza focală şi segmentară (GSFS) sau glomerulonefrita membrano-proliferativă (GNMP)].

**2. terapie medicamentoasă de linia I sau a II-a** (după lipsă de răspuns, recăderi frecvente sau efecte adverse) în sindromul nefritic [hematurie (hematii dismorfe) superioară leucocituriei, cilindrurie (cilindri hematici, granuloşi) ± reducerea eRFG ± HTA ± edeme] din:

a. Glomerulonefrite rapid progresive (GNRP) documentate clinic, paraclinic (sindrom nefritic + reducerea rapidă a eRFG >/= 50% în trei luni) şi anatomopatologic (formare de semilune > 60% dintre glomerulii examinaţi) şi:

i. Sindrom Goodpasture - anticorpi anti-membrană bazală glomerulară circulanţi (ELISA >/= 2 UI/mL) sau imunofluorescenţă indirectă;

ii. Vasculite pauciimune - anticorpi circulanţi anti-mieloperoxidază (>/= 6 UI/mL) şi sau anti-proteinaza C (>/= 9 UI/mL).

iii. Glomerulonefrite prin complexe imune: NlgA, nefropatie lupică; glomerulonefrită crioglobulinemică.

b. Nefropatie cu depozite mezangiale de IgA (NglgA) documentată histologic, cu:

i. proteinurie > 1 g/24 ore şi eRFG > 60 mL/min, în ciuda terapiei antiproteinurice

sau

ii. degradare rapidă a funcţiei renale (reducerea eRFG > 15% pe an).

c. Nefropatie glomerulară lupică [(cel puţin 4 dintre criteriile ARA) + (anticorpi antinucleari >/= 1 : 80 şi/sau anti-dsDNA >/= 30 UI/mL) + sindrom nefritic/nefrotic] clasele III, IV sau V [documentate histopatologic, conform clasificării ISN/RPS].

d. Glomerulonefrita membrano-proliferativă (documentată histopatologic - tip I) crioglobulinemică (crioglobuline ±; factor reumatoid > 30 UI/mL; C4 < 0.2 g/dL) asociată infecţiei cu virusul hepatitei C (titruri > 100 ARN VHC copii/mL) cu:

i. degradare rapidă a funcţiei renale (reducerea eRFG > 15% pe an)

sau

ii. sindrom nefrotic.

**Tratament**

**Ţinta tratamentului**

1. În funcţie de răspunsul la terapie al sindromului nefrotic, sunt definite: remisiunea completă (proteinuria scade la < 0.2 g/24 ore şi albumina serică creşte > 3.5g/dL); remisiunea parţială (proteinuria rămâne între 0.2 - 3.4 gr/24 ore sau scade cu > 50% faţă de valoarea iniţială); recăderea (reapariţia proteinuriei după ce remisia completă a durat > 1 lună); recăderi frecvente (mai mult de 2 recăderi în 6 luni); corticorezistenţa (persistenţa proteinuriei după 4 luni administrarea de prednison, în doză de 1 mg/kg corp zi) şi corticodependenţa (reapariţia proteinuriei nefrotice la scăderea sau oprirea tratamentului cortizonic).

Ţinta tratamentului este remisiunea completă sau parţială.

2. Remisia sindromului nefritic: reducerea hematuriei, proteinuriei şi stoparea reducerii/redresarea eRFG.

**Doze**

**Nefropatia cu leziuni glomerulare minime**

Prednisonum 1 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po, în asociere cu cyclophosphamidum 2 - 3 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po, 3 luni (**terapie de linia a II-a**). Dacă se obţine remisiune, se opreşte. În caz de lipsă de răspuns (fără remisiune sau remisiune parţială), corticodependenţă sau recăderi frecvente sau contraindicaţii (sau reacţii adverse) pentru corticoizi sau cyclophosphamidum, se înlocuieşte cu ciclosporinum maximum 5 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po, 3 luni (**terapie de linia a III-a**).

**Nefropatia glomerulară membranoasă**

Prednisonum 0.5 mg/kg corp zi, po, 27 zile, în lunile 1, 3 şi 5 asociat cu cyclophosphamidum 2 - 3 mg/kg corp zi, 30 zile, în lunile 2, 4, 6 (**terapie de linia a II-a**), indicată dacă proteinuria este 4 - 8 g/24 ore şi eRFG > 60 mL/min stabil la 6 şi 12 luni, în ciuda **terapiei de linia I** [inhibitori ai enzimei de conversie ± blocanţi ai receptorilor angiotensinei, diuretice (saluretice ± anti-aldosteronice), inhibitori ai HMGT, 6 luni)] sau proteinurie > 8 g/24 ore şi/sau scăderea eRFG, la 6 şi 12 luni. Dacă se obţine răspuns, se opreşte, în cazul lipsei de răspuns, de recăderi frecvente sau contraindicaţii (corticoizi sau cyclophosphamidum), se înlocuieşte cu ciclosporinum 3 - 4 mg/kg corp zi, po, 6 luni (**terapie de linia a III-a**).

**Glomeruloscleroză focală şi segmentară**

Prednisonum 1 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po, asociat cu cyclophosphamidum, 2 - 3 mg/kg corp zi, po, 3 luni (**terapie de linia a II-a**). Dacă se obţine răspuns, se continuă 6 luni.

În caz de lipsă de răspuns, corticodependenţă sau intoleranţă (corticoizi, ciclofosfamidă), se înlocuieşte cu ciclosporinum maximum 5 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po, 3 luni (**terapie de linia a III-a**).

**Sindrom Goodpasture**

Prednisonum 1 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), durată totală 6 luni, asociat cu cyclophosphamidum 2 - 3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), 3 luni.

**Vasculite pauciimune**

**Terapie de linia I:** (i) Atac: Prednisonum 1 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scădere progresivă până la 10 mg/zi la 6 luni, în asociere cu cyclophosphamidum 2 - 3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), 3 luni. (ii) Întreţinere: Prednisonum 10 mg/zi, 24 luni, în asociere cu azathioprinum 2 - 3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scăderea după 12 luni, 24 luni în total.

**Glomerulonefrite prin complexe imune cu evoluţie subacută**

**Terapie de linia I:** (i) Atac: Prednisonum 1 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scădere progresivă până la 10 mg/zi la 6 luni, în asociere cu cyclophosphamidum 2 - 3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), 3 luni. (ii) Întreţinere: Prednisonum 10 mg/zi, 24 luni, în asociere cu azathioprinum 2 - 3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scăderea după 12 luni, 24 luni în total.

**Nefropatie cu depozite mezangiale de IgA**

**Terapia de linia a III-a** (indicată dacă proteinuria nu scade sub 1 g/24 ore, după 6 luni de **terapie de linia a II-a** sau la scăderea eRFG): prednisonum 0.5 mg/kg corp-zi, în asociere cu cyclophosphamidum 2 mg/kg corp-zi, 3 luni, apoi azathioprinum, 2 mg/kg corp zi, 2 ani.

**Nefropatie lupică clasele III şi IV**

**Terapie de linia I:** prednisonum 1 mg/kg corp-zi, 3 luni, apoi scădere treptată până la 6 luni în asociere cu cyclophosphamidum 2 - 3 mg/kg corp-zi, 3 luni sau puls iv 500 mg la 2 săptămâni, 3 luni.

Glomeruloferită crioglobulinemică secundară infecţiei cu virusul hepatitei C

Terapie de linia I: prednisonum 0.5 mg/kg corp-zi (precedat de puls cu metilprednisolon), cu scădere treptată până la 3 - 6 luni, în asociere cu cyclophosphamidum 2 - 3 mg/kg corp-zi, 3 - 6 luni, urmat de tratament anti-viral (vezi Tratamentul infecţiei cu virusul hepatitei C).

**Monitorizare**

La bolnavii aflaţi sub tratament vor fi monitorizate lunar:

1. proteinuria (determinare cantitativă);

2. sedimentul urinar (hematurie);

3. eRFG (determinarea creatininei serice);

4. albuminele serice;

5. hemogramă;

6. glicemie.

**Prescriptori**

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

**DCI: CICLOSPORINUM**

**Indicaţii**

Ciclosporinum este recomandat ca terapie de linia a III-a, în cazul lipsei de răspuns, recăderilor sau efectelor adverse ale corticoterapiei/citotoxicelor din terapia de linia I, în sindromul nefrotic primitiv (proteinurie > 3.5 g/24 ore; albumine serice < 3 g/dL), eRFG > 30 mL/min şi diagnostic anatomo-histologic precizat al leziunii renale [nefropatia glomerulară membranoasă, nefropatia cu leziuni glomerulare minime şi glomerulocleroza focală şi segmentară].

**Tratament**

**Ţinta tratamentului**

În funcţie de răspunsul la terapie al sindromului nefrotic, sunt definite: remisiunea completă (proteinuria scade la < 0.2 g/24 ore şi albumina serică creşte > 3.5 g/dL); remisiunea parţială (proteinuria rămâne între 0.2 - 3.4 gr/24 ore sau scade cu > 50% faţă de valoarea iniţială); recăderea (reapariţia proteinuriei după ce remisia completă a durat > 1 lună); recăderi frecvente (mai mult de 2 recăderi în 6 luni); corticorezistenţa (persistenţa proteinuriei după 4 luni administrarea de prednison, în doză de 1 mg/kg corp-zi) şi corticodependenţa (reapariţia proteinuriei nefrotice la scăderea sau oprirea tratamentului cortizonic).

Ţinta tratamentului este remisiunea completă sau parţială.

**Doze**

**Nefropatia cu leziuni glomerulare minime**

Prednisonum 1 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po + ciclosporinum maximum 5 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po, 3 luni (**terapie de linia a III-a**). Dacă se obţine răspuns, scade doza de ciclosporinum după 3 luni şi continuă cu doza redusă 12 - 24 luni (poate fi necesară biopsie renală la 12 luni pentru excluderea nefrotoxicităţii ciclosporinei, dacă există creşteri ale creatininei serice > 30% faţă de valoarea de bază). Lipsa de răspuns la 6 luni impune întreruperea administrării (ciclosporinum şi predisonum).

**Nefropatia glomerulară membranoasă**

Prednisonum 0.5 mg/kg corp-zi, po + ciclosporinum 3 - 4 mg/kg corp zi, po, 6 luni (**terapie de linia a III-a**). Dacă nu există răspuns (reducerea proteinuriei cu mai puţin de 50%), se întrerupe ciclosporinum şi se administrează terapie de linia I. Dacă se obţine remisiune completă, se continuă ciclosporinum 3 - 4 luni, apoi se opreşte. Dacă se obţine remisiune parţială (reducerea proteinuriei cu > 50%) se continuă ciclosporinum 12 - 24 luni sau nedefinit, în funcţie de răspuns.

**Glomeruloscleroză focală şi segmentară**

Prednisonum 1 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po + ciclosporinum maximum 5 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po, 3 luni (**terapie de linia a III-a**). Dacă se obţine răspuns, se scade doza de ciclosporină după 3 luni şi continuă cu doza redusă 12 - 24 luni (poate fi necesară biopsie renală la 12 luni pentru excluderea nefrotoxicităţii ciclosporinei, dacă există creşteri ale creatininei serice > 30% faţă de valoarea de bază). Lipsa de răspuns la 6 luni impune întreruperea administrării.

**Monitorizare**

La bolnavii aflaţi sub tratament vor fi monitorizate lunar:

1. proteinuria (determinare cantitativă);

2. sedimentul urinar (hematurie);

3. eRFG (determinarea creatininei serice);

4. albuminele serice;

5. hemogramă;

6. glicemie;

7. nivelele serice de ciclosporină.

**Prescriptori**

Prescrierea şi monitorizarea tratamentului cu ciclosporinum va fi efectuată de către medicii nefrologi, cu aprobarea comisiilor CAS.

**DCI: AZATHIOPRINUM**

**Indicaţii**

Azathioprinum este recomandat ca:

**1. terapie de linia I sau a II-a** (după lipsă de răspuns, recăderi frecvente sau efecte adverse) în sindromul nefrotic primitiv (proteinurie > 3.5 g/24 ore; albumine serice < 3 g/dL), eRFG > 30 mL/min şi diagnostic anatomo-histologic precizat al leziunii renale [nefropatia glomerulară membranoasă (GM), nefropatia cu leziuni glomerulare minime (NLGM), glomerulocleroza focală şi segmentară (GSFS) sau glomerulonefrita membrano-proliferativă (GNMP)].

**2. terapie medicamentoasă de linia I sau a II-a** (după lipsă de răspuns, recăderi frecvente sau efecte adverse) în sindromul nefritic [hematurie (hematii dismorfe) superioară leucocituriei, cilindrurie (cilindri hematiei, granuloşi) ± reducerea eRFG ± HTA ± edeme] din:

a. Glomerulonefrite rapid progresive (GNRP) documentate clinic, paraclinic (sindrom nefritic + reducerea rapidă a eRFG >/= 50% în trei luni) şi anatomopatologic (formare de semilune > 60% dintre glomerulii examinaţi) şi:

i. Sindrom Goodpasture - anticorpi anti-membrană bazală glomerulară circulanţi (ELISA >/= 2 UI/mL) sau imunofluorescenţă indirectă;

ii. Vasculite pauciimune - anticorpi circulanţi anti-mieloperoxidază (>/= 6 UI/mL) şi sau anti-proteinaza C (>/= 9 UI/mL).

iii. Glomerulonefrite prin complexe imune: NlgA, nefropatie lupică; glomerulonefrită crioglobulinemică.

b. Nefropatie cu depozite mezangiale de IgA (NglgA) documentată histologic, cu:

i. proteinurie > 1 g/24 ore şi eRFG > 60 mL/min, în ciuda terapiei antiproteinurice

sau

ii. degradare rapidă a funcţiei renale (reducerea eRFG > 15% pe an).

c. Nefropatie glomerulară lupică [(cel puţin 4 dintre criteriile ARA) + (anticorpi antinucleari >/= 1 : 80 şi/sau anti-dsDNA >/= 30 UI/mL) + sindrom nefritic/nefrotic] clasele III, IV sau V [documentate histopatologic, conform clasificării ISN/RPS].

d. Glomerulonefrită membrano-proliferativă (documentată histopatologic - tip I) crioglobulinemică (crioglobuline ±; factor reumatoid >/= 30 UI/mL; C4 < 0.2 g/dL) asociată infecţiei cu virusul hepatitei C (titruri > 100 ARN VHC copii/mL) cu:

i. degradare rapidă a funcţiei renale (reducerea eRFG > 15% pe an)

sau

ii. sindrom nefrotic.

**Tratament**

**Ţinta tratamentului**

1. În funcţie de răspunsul la terapie al sindromului nefrotic, sunt definite: remisiunea completă (proteinuria scade la < 0.2 g/24 ore şi albumina serică creşte > 3.5 g/dL); remisiunea parţială (proteinuria rămâne între 0.2 - 3.4 gr/24 ore sau scade cu > 50% faţă de valoarea iniţială); recăderea (reapariţia proteinuriei după ce remisia completă a durat > 1 lună); recăderi frecvente (mai mult de 2 recăderi în 6 luni); corticorezistenţa (persistenţa proteinuriei după 4 luni administrarea de prednison, în doză de 1 mg/kg corp-zi) şi corticodependenţa (reapariţia proteinuriei nefrotice la scăderea sau oprirea tratamentului cortizonic).

Ţinta tratamentului este remisiunea completă sau parţială.

2. Remisia sindromului nefritic: reducerea hematuriei, proteinuriei şi stoparea reducerii/redresarea eRFG.

**Doze**

**Vasculite pauciimune**

**Terapie de linia I:** (i) Atac: Prednisonum 1 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scădere progresivă până la 10 mg/zi la 6 luni, în asociere cu cyclophosphamidum 2 - 3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), 3 luni. (ii) Întreţinere: Prednisonum 10 mg/zi, 24 luni, în asociere cu azathioprinum 2 - 3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scăderea după 12 luni, 24 luni în total.

**Glomerulonefrite prin complexe imune cu evoluţie subacută**

**Terapie de linia I:** (i) Atac: Prednisonum 1 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scădere progresivă până la 10 mg/zi la 6 luni, în asociere cu cyclophosphamidum 2 - 3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), 3 luni. (ii) Întreţinere: Prednisonum 10 mg/zi, 24 luni, în asociere cu azathioprinum 2 - 3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scăderea după 12 luni, 24 luni în total.

**Nefropatie cu depozite mezangiale de IgA**

**Terapia de linia a III-a** (indicată dacă proteinuria nu scade sub 1 g/24 ore, după 6 luni de **terapie de linia a II-a** sau la scăderea eRFG): prednisonum 0.5 mg/kg corp-zi, în asociere cu cyclophosphamidum 2 mg/kg corp-zi, 3 luni, apoi azathioprinum, 2 mg/kg corp-zi, 2 ani.

**Monitorizare**

La bolnavii aflaţi sub tratament vor fi monitorizate lunar:

1. proteinuria (determinare cantitativă);

2. sedimentul urinar (hematurie);

3. eRFG (determinarea creatininei serice);

4. albuminele serice;

5. hemogramă;

6. glicemie.

**Prescriptori**

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

**#M8**

***DCI: ERLOTINIBUM***

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

***II. Stadializarea afecţiunii***

*- stadiul metastatic*

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

*- pacienţi netrataţi anterior pentru stadiul metastatic;*

*- ECOG: 0 - 1; vârsta > 18 ani*

*- funcţie hepatică şi hematologică în limite normale.*

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

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

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

*- până la progresia bolii (4 luni)*

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

*- funcţia hepatică şi hemologică (lunar);*

*- investigaţii imagistice: eco, CT*

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

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

*- Co-morbidităţi: alterarea funcţiei hepatice sau hematologice;*

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

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

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

***VIII. Prescriptori***

*Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.*

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

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

***II. Indicaţii***

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

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

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

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

***IV. Criterii de includere:***

*a. NSCLC local avansat/metastatic*

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

*c. Toate subtipurile histopatologice de NSCLC.*

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

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

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

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

***VI. Monitorizarea tratamentului:***

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

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

*a. Femei însărcinate.*

*b. Insuficienţă hepatică sau renală severă.*

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

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

***VIII. Prescriptori***

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

**#B**

**DCI: FILGRASTIMUM/PEGFILGRASTIMUM**

**INDICAŢII:** tumori maligne

**STADIALIZAREA AFECŢIUNII:** nu este aplicabil

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

**1. Profilaxia primară a neutropeniei febrile:**

1.1. Regimuri de chimioterapie cu risc cunoscut de apariţie a neutropeniei febrile >/= 20%

1.2. În cazurile în care reducerea dozei citostaticelor ar influenţa negativ evoluţia pacientului (OS; DFS)

1.3. infecţie cu HIV

1.4. pacient >/= 65 ani tratat curativ pentru LNH agresiv (CHOP sau scheme intensificate)

**2. Profilaxie secundară a neutropeniei febrile:**

2.1. infecţii documentate în cursul ciclului precedent cu risc letal, asociate cu neutropenie febrilă;

2.2. toleranţă dificilă la tratament adjuvant, care compromite intenţia curativă, supravieţuirea şi supravieţuirea fără boală (OS; DFS)

**3. Tratament:**

3.1. neutropeniei febrile;

3.2. tratamentul leucemiei acute

3.3. transplant autolog sau alogenic de celule stem

3.4. eşec grefă

3.5. iradiere accidentală sau intenţională corp întreg - pentru doza de 3 - 10 Gy

**TRATAMENT (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

**Filgrastimum** - 5 µg/kg/zi s.c. sau i.v. la 24 - 72 ore după administrarea chimioterapiei, continuat până la recuperarea nr. neutrofile considerată suficientă şi stabilă.

**Pegfilgrastimum** - se administrează în doză unică fie individualizat 100 µg/kg fie o doză totală de 6 mg.

**MONITORIZARE (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)**

**1. Profilaxia primară a neutropeniei febrile** - specific fiecărei scheme terapeutice

**2. Profilaxie secundară a neutropeniei febrile** - tratament iniţiat la cel puţin 1 săptămână de la administrarea chimioterapiei; menţinut în funcţie de valorile hemogramei

**3. Tratament:**

- Semne vitale temperatură, puls, tensiune arterială

- Diureză, scaun, aport lichide, greutate

- Laborator: hemograma zilnic; funcţie hepatică (ASAT; ALAT; bilirubina totală; fosfataza alcalină; gama GT) şi renală (uree, creatinină)

- Hemocultura; urocultura; coprocultura; cultura din alte potenţiale focare de infecţie - în funcţie de tabloul clinic

- radiografie toracică; ecografie abdominală sau investigaţii imagistice specifice ori de câte ori este considerat clinic necesar

**CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:**

**- Reacţii adverse:** nu este aplicabil

**- Co-morbidităţi:** nu este aplicabil

**- Non-responder:** nu este aplicabil

**- Non-compliant:** nu este aplicabil

**RELUARE TRATAMENT (condiţii)** - tratamentul poate fi repetitiv la fiecare ciclu de chimioterapie

**#M6**

***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.*

**#B**

**DCI: TRASTUZUMABUM**

**DEFINIŢIA AFECŢIUNII:** cancer mamar

**STADIALIZAREA AFECŢIUNII:** metastatic

**CRITERII DE INCLUDERE:**

- cancer mamar documentat histopatologic

- stadiu metastatic documentat imagistic

- test IHC 3+ sau FISH pozitiv sau CISH pozitiv pentru receptorii HER2

- status de performanţă ECOG 0 - 2

- speranţă de viaţă > 3 luni

- fracţie de ejecţie > 50%

**#M8**

***TRATAMENT***

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

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

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

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

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

**#B**

**MONITORIZARE**

- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice la interval de 3 luni. În caz de progresie se întrerupe tratamentul

- fracţia de ejecţie se va măsura la 3, 6, 9, 12 luni de la începerea tratamentului cu Herceptin. Dacă se constată scăderea cu peste 20% de la baseline sau cu 10 - 15% sub limita normală se întrerupe tratamentul. Se reevaluează FEVS după 4 săptămâni şi dacă valoarea nu se normalizează, se întrerupe definitiv tratamentul.

**CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:**

- metastaze cerebrale netratate

- boli cardiace severe: insuficienţă cardiacă, infarct miocardic recent, tulburări de ritm necontrolate de tratament

- insuficienţă respiratorie severă

**RELUARE TRATAMENT** - nu se aplică

**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).*

***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 la Comisia naţională a CNAS se va face după inducţie şi la fiecare 6 luni. Vor fi prezentate documentele 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 cu aprobarea Comisiei CNAS.*

*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.*

***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*** *|*

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

***Prescriptori:*** *tratamentul se prescrie şi se monitorizează de către medicul în specialitatea gastroenterologie şi medicină internă (unităţi sanitare nominalizate de Ministerul Sănătăţii).*

*Pentru administrarea agenţilor biologici trebuie obţinut şi semnat* ***Formularul de Consimţământ Informat al Pacientului existent în vigoare la CNAS****.*

***Dosarul Pacientului*** *va conţine toate documentele din regulamentul în vigoare la CNAS.*

**#B**

**DCI: DASATINIBUM**

**Definiţia afecţiunii** - Leucemia mieloidă cronică (LMC)

**Stadializarea afecţiunii - Afecţiunea are 3 faze: cronică, accelerată şi blastică**

Stadializare OMS a leucemiei mieloide cronice (3)

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

| **Faza cronică** | **Faza accelerată 1** | **Faza blastică 1** |

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

| • Blasti < 10% în | • Blastii reprezintă | Diagnostic bazat pe unul |

| sângele periferic şi | între 10% până la | sau mai multe criterii |

| mai puţin de 5% din | 19% din numărul de | |

| celule din măduva | leucocite în sângele | - blastii reprezintă > 20% din|

| osoasă | periferic şi/sau | leucocitele periferice sau |

| • Leucocitoza pe | celulele nucleate din| din celulele nucleate din |

| frotiu de sânge | măduva osoasă | măduva osoasă |

| periferic | • Bazofilia | |

| • Media numărului de | periferică >/= 20% | - proliferare blastică |

| leucocite aprox. | • Trombocitopenie | extramedulară |

| 170 x 109/l | persistentă | |

| • Basofilie importantă| (< 100 x 109/L) fără | - aglomerări de blaşti în |

| • Eozinofilia poate fi| legătură cu terapia | biopsia de măduvă osoasă |

| prezentă | sau trombocitoza | |

| • Monocitele usual | persistentă | |

| mai puţin de 3% | (> 1000 x 109/L) | |

| • Numărul de | non-responsivă la | |

| trombocite este | tratament | |

| normal sau crescut | • Splenomegalia şi | |

| • Trombocitopenia | creşterea numărului | |

| este neobişnuită | de leucocite care nu | |

| (excepţie) | răspund la terapie | |

| • Proliferarea este în| • Evidenţa citogenică| |

| mare măsură limitată | a evoluţiei clonice | |

| la ţesutul | | |

| hematopoietic, în | | |

| primul rând sânge, | | |

| măduvă osoasă, splină | | |

| şi ficat | | |

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

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

**Dasatinib** este indicat pentru tratamentul adulţilor cu leucemie mieloidă cronică (LMC), aflaţi în fază cronică, accelerată sau blastică cu rezistenţă sau intoleranţă la terapii anterioare, inclusiv la mesilat de imatinib. (4)

**Dasatinib** este de asemenea indicat pentru tratamentul adulţilor cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) şi LMC în fază blastică limfoidă cu rezistenţă sau intoleranţă la terapii anterioare. (4)

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

| **TIMPUL** | **EŞEC TERAPEUTIC** |

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

| La diagnostic | |

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

| 3 luni de la diagnostic | Fără răspuns hematologic (boală stabilă sau |

| | progresivă) |

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

| 6 luni de la diagnostic | Fără răspuns hematologic complet (RHC) |

| | Fără răspuns citogenetic (Ph+ > 95%) |

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

| 12 luni de la diagnostic | Mai puţin decât răspuns citogenetic parţial (RCP) |

| | (Ph 35 > %) |

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

| 18 luni de la diagnostic | Mai puţin decât răspuns citogenetic complet (RCC) |

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

| La orice moment după | Pierderea RHC (confirmată la două ocazii diferite |

| iniţierea tratamentului | cu excepţia cazului în care se asociază cu |

| | evoluţia spre FA sau CB) |

| | Pierderea RCC (confirmată la două ocazii diferite |

| | cu excepţia cazului în care se asociază cu |

| | pierderea RHC sau cu evoluţie spre FA sau CB) |

| | Mutaţii ce conferă grad înalt de rezistenţă la |

| | Imatinib |

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

**Tabel 1** - Definiţia operaţională a eşecului terapeutic, adaptat după Baccarani et al., Blood, 2006; 108:1809-20.

**Vârsta:**

Uz pediatric: DASATINIB nu este recomandat a se folosi la copii şi adolescenţi sub 18 ani din cauza lipsei de date de siguranţă şi eficacitate (vezi pct. 5. 1). (4)

Pacienţi vârstnici: nu au fost observate la aceşti pacienţi diferenţe farmacocinetice relevante clinic legate de vârstă. La pacienţii vârstnici, nu este necesară recomandarea specifică a dozei. (4)

**Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament); Doze şi mod de administrare**

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

| **Tabelul 7 Ajustarea dozei pentru neutropenie şi trombocitopenie** |

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

| LMC în fază cronică | NAL < 0,5 x 109/l | 1. Se opreşte tratamentul până |

| (doză de start | şi/sau | când NAL >/= 1,0 x 109/l şi |

| 100 mg o dată pe zi)| Plachete < 50 x 109/l | plachetele >/= 50 x 109/l. |

| | | 2. Se reia tratamentul la doza |

| | | de start iniţială. |

| | | 3. Dacă plachetele < 25 x |

| | | 109/l şi/sau recurenţa |

| | | NAL < 0,5 x 109/l |

| | | pentru > 7 zile, se repetă |

| | | pasul 1 şi se reia |

| | | tratamentul la doză redusă |

| | | de 80 mg o dată pe zi (al |

| | | doilea episod) sau se |

| | | opreşte tratamentul (al |

| | | treilea episod). |

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

| LMC în fază | NAL < 0,5 x 109/l | 1. Se verifică dacă citopenia e|

| accelerată | şi/sau | legată de leucemie (aspirat |

| sau blastică şi | Plachete < 10 x 109/l | de măduvă sau biopsie). |

| LAL Ph+ | | 2. Dacă citopenia nu este |

| (doză de start | | legată de leucemie, se |

| 70 mg de două ori | | opreşte tratamentul până |

| pe zi) | | când NAL > 1,0 x 109/l şi |

| | | plachetele > 20 x 109/l şi |

| | | se reia tratamentul la doza |

| | | de start iniţială. |

| | | 3. Dacă citopenia revine, se |

| | | repetă pasul 1 şi se reia |

| | | tratamentul la doză redusă |

| | | de 50 mg de două ori pe zi |

| | | (al doilea episod) sau 40 mg|

| | | de două ori pe zi (al |

| | | treilea episod). |

| | | 4. Dacă citopenia este legată |

| | | de leucemie, se ia în calcul|

| | | creşterea dozei la 100 mg de|

| | | două ori pe zi. |

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

Doza de start recomandată de Dasatinib pentru LMC în fază cronică este de 100 mg o dată pe zi, administrate oral, în mod constant dimineaţa sau seara.

Doza de start recomandată de Dasatinib pentru LMC în fază accelerată, blastică de tip mieloid sau limfoid (fază avansată), sau LAL Ph+ este de 70 mg de două ori pe zi administrate oral, un comprimat dimineaţa şi unul seara.

Creşterea sau scăderea dozei este recomandată pe baza răspunsului pacientului şi a tolerabilităţii.

Creşterea dozei:

În studiile clinice la adulţi cu LMC şi pacienţi LAL Ph+, a fost permisă creşterea dozei la 140 mg o dată pe zi (LMC în fază cronică) sau 100 mg de două ori pe zi (LMC în fază avansată sau LAL Ph+) pentru pacienţii care nu au obţinut un răspuns hematologic sau citogenetic la doza de start recomandată.

**Ajustarea dozei pentru efecte nedorite:**

Mielosupresia

În studiile clinice, mielosupresia a fost gestionată prin întreruperea dozei, reducerea dozei sau oprirea tratamentului de studiu. La nevoie, s-au folosit transfuzia de trombocite sau transfuzia de hematii. S-a folosit factorul de creştere hematopoetic la pacienţii cu mielosupresie rezistentă. Recomandările de modificare a dozei sunt rezumate în Tabelul 7.

NAL: număr absolut de neutrofile

Reacţii adverse non-hematologice:

Dacă se produc reacţii adverse non-hematologice severe la Dasatinib, tratamentul trebuie întrerupt până când evenimentul este rezolvat. Apoi, tratamentul poate fi reluat la o doză redusă în funcţie de severitatea evenimentului iniţial.

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

**RĂSPUNS HEMATOLOGIC COMPLET (6)**

Evaluare hematologică la 2 săptămâni până la obţinerea răspunsului complet şi confirmat, ulterior odată la 3 luni, dacă nu există altă indicaţie\*2)

- Trombocite < 450 x 109/L

- Leucocite < 10 x 109/L

- Fără granulocite imature şi < 5% bazofile

- Splină nepalpabilă

**RĂSPUNSUL CITOGENETIC**

**Evaluare la 6 luni până la obţinerea răspunsului citogenetic complet, ulterior cel puţin odată la 12 luni.\*2)**

\_

|X| COMPLET: 0% metafaze Ph+

|\_|

\_

|\_| PARŢIAL: 1 - 35% metafaze Ph6

\_

|\_| MINOR: 36 - 65% metafaze Ph+

\_

|\_| MINIMAL: 66 - 95% metafaze Ph+

\_

|\_| ABSENT: > 95% metafaze Ph+

**RĂSPUNSUL MOLECULAR:\*2)**

Se apreciază raportul BCR-ABL/gena de control conform scalei internaţionale.

COMPLET: transcript necuantificabil şi nedetectabil; MAJOR: </= 0.1

**Se determină o dată la 3 luni.**

**Criterii de excludere din tratament:**

**- Reacţii adverse:** când efectele adverse nu pot fi combătute prin modificări ale dozei sau întreruperi temporare ale tratamentului (vezi tabelul)

**- Co-morbidităţi** - hipersensibilitatea la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

**- Non-responder** - în cazul evoluţiei bolii sau lipsei răspunsului hematologic sau citogenetic, după ce s-a încercat creşterea dozei

**- Non-compliant**

**Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatita cronică virală)** - nu este cazul

**#M6**

***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.*

**#B**

**DCI: CETUXIMABUM**

**#M8**

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

**#B**

**STADIALIZAREA AFECŢIUNII:** cancer colorectal stadiul IV

**#M8**

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

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

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

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

**#B**

**TRATAMENT (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

Erbitux se administrează o dată pe săptămână. 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. Se recomandă continuarea tratamentului cu cetuximab până când se observă progresia bolii.

Dacă în timpul tratamentului cu Erbitux apar reacţii cutanate severe, terapia cu cetuximab trebuie întreruptă sau reduse dozele.

**MONITORIZARE TRATAMENT (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)**

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.

Se recomandă instituirea unui tratament de substituţie electrolitică.

**CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:**

**- Reacţii adverse** - Incidenţa următoarelor reacţii severe

- reacţii legate de perfuzie

- tulburări respiratorii

- reacţii cutanate

- tulburări electrolitice

**- Co-morbidităţi:** afecţiuni cardiace sau pulmonare, afecţiuni hematologice, funcţie renală sau hepatică modificată.

**- Non-responder:** nu sunt disponibile date publicate

**- Non-compliant:** nu este cazul

**RELUARE TRATAMENT (condiţii) - NA**

**PRESCRIPTORI**

- medici specialişti oncologie medicală

**DEFINIŢIA AFECŢIUNII:** Cancer cu celule scuamoase al capului şi gâtului

**STADIALIZAREA AFECŢIUNII:** Cancer cu celule scuamoase avansat local al capului şi gâtului

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

Cetuximab este indicat în asociere cu radioterapia, în tratamentul cancerelor epidermoide de cap şi gât;

**TRATAMENT (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):**

Se recomandă începerea tratamentului cu cetuximab (Erbitux) cu o săptămână înaintea radioterapiei şi continuarea tratamentului cu cetuximab până la sfârşitul perioadei de radioterapie.

Erbitux 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 Erbitux apar reacţii cutanate severe, terapia cu cetuximab trebuie întreruptă sau reduse dozele (vezi RCP secţiunea 4.4 reacţii cutanate).

**MONITORIZARE (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)**

Este necesară monitorizarea atentă în timpul perfuziei şi urmărirea pacientului cel puţin 1 oră după încheierea perfuziei (vezi RCP secţiunea 4.4 Atenţionări speciale şi precauţii speciale pentru utilizare)

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.

Se recomandă instituirea unui tratament de substituţie electrolitică.

**CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:**

**- Reacţii adverse** - Incidenţa următoarelor reacţii severe

- reacţii legate de perfuzie

- tulburări respiratorii

- reacţii cutanate

- tulburări electrolitice

**- Co-morbidităţi:** afecţiuni cardiace sau pulmonare, afecţiuni hematologice, funcţie renală sau hepatică modificată

**- Non-responder:** nu sunt disponibile date publicate

**PRESCRIPTORI:** medici specialişti oncologie medicală

**#M11**

***DCI: SORAFENIBUM***

***A. Definiţia afecţiunii*** *- Carcinomul hepatocelular*

***Stadializarea carcinomului hepatocelular*** *- La nivel global se utilizează mai multe sisteme de stadializare a HCC fără un consens absolut.*

***Criterii de iniţiere a tratamentului cu sorafeni*** *- carcinom hepatocelular inoperabil*

***Tratamentul cu sorafenib este indicat în carcinomul hepatocelular pentru următoarele categorii de pacienţi:***

*- cu afecţiune nerezecabilă;*

*- cu afecţiune potenţial rezecabilă, dar care refuză intervenţia chirurgicală;*

*- inoperabili datorită statusului de performanţă sau comorbidităţilor (afecţiune localizată). Nu este recomandat pentru pacienţii de pe lista de aşteptare pentru transplantul hepatic.*

***\* Atenţionare:*** *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 Nexavar(R) la copii şi adolescenţi (cu vârsta sub 18 ani).*

***Contraindicaţii:*** *Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi*

***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).*

*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.*

***Perioada de tratament:*** *Tratamentul va continua atât timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.*

***Monitorizarea tratamentului***

*Evaluare clinică, imagistică (ecografie, CT), biochimică, la maximum 3 luni sau în funcţie de simptomatologie.*

***Criterii de excludere din tratament***

*Reacţii adverse inacceptabile şi necontrolabile chiar şi după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacţiilor adverse apărute în timpul tratamentului.*

***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*

***Stadializarea carcinomului renal:*** *stadiul IV: boala metastatică*

***Criterii de iniţiere a tratamentului*** *- Tratamentul pacienţilor cu cancer renal avansat după eşecul terapiei cu interferon sau interleukină 2 sau la pacienţi consideraţi neeligibili pentru terapia cu interferon*

***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).*

*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.*

***Perioada de tratament:*** *Tratamentul va continua atât timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.*

***Monitorizare***

*Evaluare clinică, imagistică (ecografie, CT), biochimică, la maximum 3 luni sau în funcţie de simptomatologie.*

***Criterii de excludere din tratament***

*Reacţii adverse inacceptabile şi necontrolabile chiar şi după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacţiilor adverse apărute în timpul tratamentului.*

***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:*** *carcinom tiroidian*

***Stadializarea carcinomului tiroidian:*** *carcinom tiroidian diferenţiat (papilar/folicular/cu celule Hürthle) progresiv, local avansat sau metastatic, refractar la tratamentul cu iod radioactiv*

***Criterii de includere:***

*- vârstă > 18 ani;*

*- ECOG 0 - 2;*

*- leziuni măsurabile conform RECIST;*

*- TSH < 0,5 mU/L;*

*- valori normale ale TA (< 150/90 mmHg);*

*- FEvs normală*

***Criterii de excludere:***

*- alte subtipuri de cancere tiroidiene (anaplastic, medular, limfom, sarcom);*

*- infarct miocardic acut, AVC, TEP, TVP, bypass coronarian, montare stent coronarian în ultimele 6 luni;*

*- tratamente anterioare chimioterapice sau cu thalidomidă;*

*- tratamente anterioare cu inhibitori angiogenici sau agenţi anti-VEGF, inhibitori de tirozin-kinază;*

*- HVB, HVC, HIV;*

*- sarcină.*

***Tratament***

*Doza: 400 mg x 2/zi p.o.*

*Criterii de modificare a dozei/întrerupere:*

*- toxicitatea cutanată;*

*- HTA - în cazurile de HTA severă sau persistentă ori de criză hipertensivă chiar sub instituirea terapiei antihipertensive, va fi evaluată necesitatea opririi tratamentului cu sorafenib;*

*- hemoragie - dacă un eveniment hemoragic necesită intervenţie medicală, se recomandă a se lua în considerare oprirea permanentă a tratamentului cu sorafenib;*

*- ICC - la pacienţii care dezvoltă ischemie cardiacă şi/sau infarct miocardic se va lua în considerare întreruperea sau încetarea tratamentului cu sorafenib.*

***Durata tratamentului:*** *până la progresia bolii sau apariţia toxicităţilor ce depăşesc beneficiul terapeutic.*

***Monitorizarea tratamentului:*** *Se va monitoriza imagistic progresia bolii la 3 luni, precum şi toxicitatea hepatică (AST, ALT, bilirubină), TA şi EKG (interval QTc).*

***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**

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

*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 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 TNF alfa (\*\*\*\*Etanerceptum, \*\*\*\*Adalimumabum), \*\*\*\*Abataceptum, \*\*\*\*Tocilizumabum:***

*- este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii:*

*1. vârsta:*

*1.1. pacienţi cu vârstă între 2 - 18 ani pentru etanerceptum, adalimumabum şi tocilizumabum, pacienţi cu vârstă între 6 - 18 ani pentru abataceptum;*

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

*2.1. cel puţin 5 articulaţii tumefiate şi/sau;*

*2.2. cel puţin 3 articulaţii cu mobilitatea diminuată şi durere la mişcare, sensibilitate la presiune sau ambele;*

*2.3. prezenţa manifestărilor de mai sus în ciuda tratamentului cu: metotrexat în doză de 0,6 mg/kg/săptămână sau 10 - 15 mg/m2/săptămână fără a depăşi doza de 20 mg/săptămână (doza adultului) timp de 3 luni sau au prezentat reacţii adverse inacceptabile la acesta sau sulfasalazină în doză de 50 mg/kg/zi timp de 3 luni sau au prezentat reacţii adverse inacceptabile la aceasta; sau*

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

*3. absenţa contraindicaţiilor recunoscute la terapiile biologice indicate.*

***Screeningul necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice***

*1. 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 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 testul cutanat la tuberculină (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. Se recomandă repetarea periodică a screeningului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau testul cutanat la tuberculină), de obicei la 6 - 12 luni (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 totali; 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 artritei idiopatice juvenile poate fi iniţiată, precum şi schema de monitorizare a siguranţei hepatice.*

*Pentru detalii legate de managementul infecţiei cu VHB şi VHC 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.*

***II. Schema terapeutică cu agenţi biologici***

*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 Adalimumabum în asociere cu metotrexatul 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 (MARMB) a fost inadecvat. Doza de Adalimumabum 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 adalimumabum şi pentru pacienţii cu vârsta între 4 - 12 ani până la maximum 40 mg adalimumabum 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.*

*Adalimumabum este de asemenea indicat în tratamentul artritei asociate entezitei la pacienţi cu vârsta de 6 ani şi peste, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convenţional sau care au intoleranţă la acest tratament. Doza de adalimumabum recomandată este de 24 mg/m2 suprafaţă corporală până la o doză de maximum 40 mg administrat o dată la două săptămâni prin injecţie subcutanată.*

*Adalimumabum poate fi administrat în monoterapie în caz de intoleranţă la metotrexat sau atunci când tratamentul continuu cu metotrexat este inadecvat.*

*b) Tratamentul cu Etanerceptum se începe la:*

*• pacienţii diagnosticaţi cu AIJ poliarticular 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 metotrexat sau intoleranţă la acest tratament;*

*• tratamentul artritei psoriazice la adolescenţi începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranţă la acest tratament;*

*• tratamentul artritei asociate entezitei la adolescenţi începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranţă la acest tratament.*

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

***Doze şi mod de administrare:***

*Doza recomandată este de 0,4 mg/kg (până la un maximum de 25 mg per doză), administrată de două ori pe săptămână sub formă de 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.*

*Etanerceptum se poate administra în regim de monoterapie în caz de intoleranţă la metotrexat sau atunci când tratamentul continuu cu metotrexat este ineficient.*

*c) Tratamentul cu Abataceptum este indicat la pacienţii cu AIJ poliarticulară cu FR+ sau FR- 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, Abataceptum se va administra respectând schema terapeutică cu dozele recomandate pentru adulţi, fără a se depăşi o doză maximă de 1000 mg. Abataceptum se va administra sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 30 minute. După administrarea iniţială, abataceptum trebuie administrat la 2 şi la 4 săptămâni după prima perfuzie şi la interval de 4 săptămâni după aceea.*

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

*d) Tratamentul cu Tocilizumabum 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 oligoarticulară extinsă) care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu metotrexat.*

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

*Pentru pacienţii cu artrită idiopatică juvenilă forma sistemică cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg, doza de tocilizumabum este de 8 mg/kgc administrat în pev o dată la 2 săptămâni, iar pentru 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 tocilizumabum 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.*

***III. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu agenţi biologici***

*La pacienţii nonresponderi la unul dintre agenţii biologici sau care au dezvoltat o reacţie adversă care să impună oprirea tratamentului, în baza unui referat medical justificativ, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune schimbarea tratamentului cu un alt agent biologic.*

*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.*

***IV. Criterii de excludere din tratamentul cu agenţi biologici a pacienţilor:***

*1. fete gravide, care alăptează sau active din punct de vedere sexual şi care nu utilizează mijloace contraceptive eficiente;*

*2. infecţii severe precum: sepsis, abcese, infecţii oportuniste, infecţie a unei proteze articulare aflate in situ etc.;*

*3. tuberculoză activă;*

*4. afecţiuni maligne;*

*5. bolnavi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă (NYHA III - IV);*

*6. bolnavi cu LES sau sindroame lupus-like;*

*7. reacţii de hipersensibilitate la substanţa activă sau la excipienţi (anafilaxie, reacţii anafilactoide).*

***V. Precauţii***

*Nu se vor administra concomitent două medicamente biologice.*

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

*Înaintea iniţierii tratamentului biologic, bolnavii vor fi complet vaccinaţi în prealabil, în acord cu schemele de vaccinare din programele naţionale.*

*NOTĂ:*

*1. Medicul curant care are dreptul de a prescrie tratament completează fişa 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); recomandarea tratamentului cu agenţi biologici (justificare); starea clinică (număr de articulaţii dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcţionale) şi nivelul reactanţilor de fază acută (VSH, CRP cantitativ).*

*2. La iniţierea tratamentului cu agenţi biologici este obligatorie menţionarea rezultatului testării QuantiFERON TB Gold Test (teste imunologice de tip IGRA = interferon gamma release assay) sau a testării cutanate la tuberculină (TCT).*

*Înaintea iniţierii tratamentului biologic, pacientul pediatric va face dovada vaccinării complete conform schemei MS, inclusiv a vaccinărilor antipneumococică, antivaricelă şi antihepatită A sau dovada că au prezentat aceste boli.*

*3. 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 experţi la solicitarea acesteia. Va fi asigurat 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 trimite o singură dată.*

***VI. Prescriptori***

*Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune 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, completează personal în dosarul pacientului care conţine date despre: diagnosticul cert de artrită idiopatică juvenilă după criteriile ACR; istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluţie sub tratament, data iniţierii şi data opririi tratamentului); recomandarea tratamentului cu agenţi biologici (justificare); starea clinică (număr de articulaţii dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcţionale) şi nivelul reactanţilor de fază acută a inflamaţiei (VSH, CRP cantitativ), avizul medicului pneumolog în cazul în care determinarea QuantiFERON TB sau a TCT este pozitivă. Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient este completată direct de pacient pe fişă, aceasta fiind semnată şi datată de către părinte sau tutorele legal.*

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

*Pentru iniţierea terapiei biologice se impune certificarea de către un medic în specialitatea pediatrie, cu atestat de studii complementare în reumatologie pediatrică dintr-un centru universitar (Bucureşti, Oradea, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Timişoara) a diagnosticului, a gradului de activitate al bolii şi a necesităţii instituirii tratamentului biologic.*

**#M9**

***PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTROPATIA PSORIAZICĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENŢILOR BIOLOGICI INFLIXIMABUM\*\*\*\* (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), ADALIMUMABUM\*\*\*\*, ETANERCEPTUM\*\*\*\*, GOLIMUMABUM\*\*\*\* (L040M)***

***I. Definiţia afecţiunii/Stadializarea afecţiunii***

*Artropatia psoriazică (AP) este o artropatie inflamatorie 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. Artropatia psoriazică 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 artropatie psoriazică este realizat cu ajutorul criteriilor CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis):*

*Artrita definită periferică şi/sau afectare axială plus 3 puncte din următoarele:*

*- psoriazis manifest;*

*- istoric personal de psoriazis (în absenţa manifestării curente);*

*- istoric familial pozitiv pentru psoriazis (în absenţa psoriazisului manifest şi a istoricului personal de psoriazis);*

*- dactilită;*

*- reacţii osoase juxtaarticulare - periostită;*

*- absenţa factorului reumatoid;*

*- distrofie unghială.*

*Artrita definită periferică poate avea următoarele forme clinice:*

*- oligoartrita asimetrică;*

*- poliartrita simetrică;*

*- artrita IFD;*

*- artrita mutilantă.*

*Afectarea axială în artropatia psoriazică cuprinde una din următoarele manifestări:*

*- sacroiliita;*

*- spondilita;*

*- entezita achiliană.*

***II. Tratamentul artropatiei psoriazice***

*- Antiinflamatoarele nonsteroidiene (AINS) se folosesc pentru controlul durerii şi al simptomelor, mai ales în formele cu afectare axială.*

*- La pacienţii cu boală activă şi afectare periferică tratamentul cu medicamente de fond remisive trebuie început cât mai devreme (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic).*

*Cele mai utilizate terapii remisive sunt reprezentate de:*

*- Methotrexatum (MTX) - doza maximă uzuală: 20 mg/săptămână - reprezintă de obicei preparatul remisiv de prima alegere, cu excepţia cazurilor când este contraindicat.*

*- Leflunomidum (LEF) - 20 mg/zi - poate fi prescris inclusiv ca primă alegere, fiind o alternativă la MTX, sau când MTX este contraindicat.*

*- Sulfasalazinum (SSZ) - doza uzuală 2 - 3 g/zi - poate fi prescris inclusiv ca primă alegere, fiind o alternativă la MTX sau când MTX este contraindicat.*

*- Ciclosporinum 3 - 5 mg/kgc/zi.*

*- Terapia anti TNF alfa.*

*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. În funcţie de evoluţie, care este monitorizată clinic şi biologic, de obicei lunar, dar cel puţin o dată la fiecare 3 luni, medicul curant va modifica schema de tratament, urmărind controlul cât mai adecvat al bolii.*

*Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate încadra cazul ca nonresponder sau parţial responder la tratamentul remisiv clasic, situaţie în care se poate indica utilizarea terapiilor blocante de TNF alfa.*

***Criterii de includere a pacienţilor cu artropatie psoriazică în tratamentul cu blocanţi de TNF alfa (Infliximabum\*\*\*\*, Adalimumabum\*\*\*\*, Etanerceptum\*\*\*\*, Golimumabum\*\*\*\*)***

*1. Diagnostic cert de artropatie psoriazică conform criteriilor CASPAR*

*2. Boală activă şi severă*

*Boala activă se defineşte ca prezenţa a cel puţin 5 articulaţii dureroase şi tumefiate (evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 de articulaţii dureroase şi 66 de articulaţii tumefiate; prezenţa dactilitei sau a entezitei se cuantifică ca o articulaţie), în cel puţin două ocazii diferite, separate între ele printr-un interval de cel puţin o lună împreună cu cel puţin două criterii din următoarele:*

*a) VSH mai mare 28 mm la o oră;*

*b) proteina C reactivă (PCR) x 3 valoarea normală (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative);*

*c) evaluarea globală a pacientului privind evoluţia bolii (pe scala VAS de 0 - 100, care notează cu 0 = boala inactivă şi 100 = boală foarte activă), cu un scor între 60 şi 100;*

*d) evaluarea globală a medicului privind evoluţia bolii (pe scala VAS de 0 - 100, care notează cu 0 = boală inactivă şi 100 = boală foarte activă), cu un scor între 60 şi 100;*

*e) la iniţierea terapiei biologice, medicul curant are obligaţia să efectueze şi evaluarea bolii atât de către medic, cât şi de către pacient pe scala Likert de 1 - 5, care notează cu 1 = foarte bine, fără simptome, fără limitarea activităţii normale şi 5 = foarte rău, cu simptome severe cu imposibilitatea desfăşurării activităţilor normale (vezi mai jos scala Likert), utilă pentru monitorizarea răspunsului la tratament.*

*3. Lipsa de răspuns la tratamentul remisiv administrat*

*Un pacient cu artropatie psoriazică poate fi considerat ca nonresponder la terapia remisivă clasică în cazul persistenţei semnelor şi simptomelor de artropatie psoriazică activă, în pofida a cel puţin două cure terapeutice cu câte un preparat remisiv, administrat la dozele maxime recomandate, respectiv: 20 mg/săptămână pentru Methotrexatum; 20 mg/zi pentru Leflunomidum; 2 - 3 g/zi Sulfasalazinum; 3 - 5 mg/kgc/zi pentru Ciclosporinum - timp de cel puţin 12 săptămâni fiecare.*

***Screeningul necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice***

*Înaintea iniţierii terapiei cu oricare dintre agenţii biologici se va evalua riscul pacientului cu artrită psoriazică de a dezvolta tuberculoză şi reactivarea unei hepatite cronice B, C sau D (în condiţiile în care această populaţie are risc mare de TB şi de reactivare mai ales a infecţiei cronice cu virus hepatitic B, C sau D).*

*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. Se recomandă repetarea periodică a screeningului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), de obicei la 6 - 12 luni (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 Român 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, C şi D. 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 totali; 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 artropatiei psoriazice poate fi iniţiată, precum şi schema de monitorizare a siguranţei hepatice.*

*Pentru detalii legate de managementul infecţiei cu VHB, VHD şi VHC 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.*

***Scheme terapeutice cu blocanţi de TNF alfa***

*La pacienţii la care sunt îndeplinite criteriile privind iniţierea terapiei cu blocanţi TNF alfa medicul curant va alege un preparat biologic, ţinând seama de criteriile de excludere şi contraindicaţiile fiecărui produs în parte şi particularităţile pacientului.*

***1. 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.*

***2. Etanerceptum\*\*\*\*:*** *25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat.*

***3. Adalimumabum\*\*\*\*:*** *40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat.*

***4. Golimumabum\*\*\*\*:*** *50 mg injectabil subcutanat administrat o dată pe lună 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 creşte doza la 100 mg o dată pe lună în aceeaşi dată a lunii.*

*Toţi blocanţii de TNF alfa se utilizează de regulă asociat cu Methotrexatum (sau ca alternativă Leflunomidum, Sulfasazalzinum ori Cyclosporinum în caz de intoleranţă digestivă, reacţii adverse sau indisponibilitate pe piaţa farmaceutică a Methotrexatum).*

*În cazul în care preparatul blocant TNF alfa nu se foloseşte asociat cu un remisiv sintetic din motive obiective, justificate şi documentate, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului,* ***monoterapia biologică, pe care o va justifica cu documente medicale****.*

***Evaluarea răspunsului la tratamentul cu blocanţi de TNF alfa***

*Tratamentul biologic anti TNF alfa 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 6 luni de tratament efectiv.*

*Răspunsul la tratament este apreciat prin:*

*a) indicele compozit numit PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) (Criteriile de răspuns în artropatia psoriazică). Acesta include:*

*- numărul de articulaţii dureroase din 68 evaluate;*

*- numărul de articulaţii tumefiate din 66 evaluate;*

*- evaluarea bolii pe scară Likert (1 - 5) de către pacient;*

*- evaluarea bolii pe scara Likert (1 - 5) de către medic;*

*b) modificarea reactanţilor de fază acută a inflamaţiei (VSH, PCR)*

***Responder***

*Pacientul este considerat responder şi poate continua tratamentul cu condiţia existenţei unui răspuns terapeutic, definit ca:*

*A. Răspuns PsARC, adică ameliorarea a cel puţin 2 parametrii din cei 4 menţionaţi în PsARC (între care cel puţin unul trebuie să fie scor articular), în lipsa înrăutăţirii oricărui alt parametru urmărit.*

*B. Ameliorarea reactanţilor de fază acută a inflamaţiei (VSH, PCR)*

*1. Ameliorarea se defineşte prin:*

*1.1. scăderea cu cel puţin 30% a scorurilor articulare (nr. de articulaţii dureroase, nr. de articulaţii tumefiate din 68, respectiv 66 evaluate);*

*1.2. scăderea cu cel puţin o unitate a evaluărilor globale pe scala Likert (1 - 5) (pacient şi medic);*

*2. Înrăutăţirea se defineşte prin:*

*2.1. creşterea cu peste 30% a scorurilor articulare (nr. de articulaţii dureroase, nr. de articulaţii tumefiate din 68, respectiv 66 evaluate);*

*2.2. creşterea cu o unitate sau mai mult a evaluărilor globale pe scala Likert (1 - 5) (pacient şi medic).*

*Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate încadra cazul ca nonresponder la tratamentul administrat.*

***Remisiunea***

***Este definită prin absenţa activităţii bolii la nivel articular periferic şi axial, cutanat, unghial, absenţa entezitei şi a dactilitei, prezenţa valorilor normale ale VSH şi PCR.***

***Nonresponder***

*Pacientul este considerat nonresponder dacă după 6 luni de tratament nu îndeplineşte criteriile de ameliorare menţionate anterior sau prezintă un criteriu de înrăutăţire. La pacienţii nonresponderi la tratamentul biologic administrat sau care au dezvoltat o reacţie adversă care să impună oprirea respectivului tratament, în baza unui referat medical justificativ, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune iniţierea tratamentului biologic cu un alt preparat anti TNF alfa.*

*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 6 luni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate.*

***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 absenţa activităţii bolii la nivel articular periferic şi axial, cutanat, unghial, absenţa entezitei şi a dactilitei, prezenţa valorilor normale ale VSH şi PCR****) la 2 evaluări consecutive la interval de 6 luni, se indică ca tratamentul biologic administrat să fie redus progresiv. 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.*

***Reducerea expunerii la agentul biologic se face după cum urmează:***

***Infliximabum*** *(original, 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;*

***Etanerceptum*** *pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutan - se creşte intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.*

***Adalimumabum*** *40 mg injectabil subcutan - se creşte intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.*

***Golimumabum*** *50 mg injectabil subcutan - se creşte intervalul la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeaşi dată a lunii, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.*

***Criterii de excludere din tratamentul cu blocanţi de TNFα a pacienţilor:***

*1. pacienţi cu infecţii severe, precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste; artrite septice pe o articulaţie nativă sau protezată în ultimele 12 luni;*

*2. pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);*

*3. antecedente de hipersensibilitate la infliximabum, la etanerceptum, la adalimumabum, la golimumabum sau la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;*

*4. readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni (în cazul DCI infliximabum);*

*5. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;*

*6. sarcina/alăptarea pentru agenţii TNF menţionaţi (Infliximabum, adalimumabum, golimumabum, etanerceptum);*

*7. afecţiuni maligne, exceptând carcinomul bazocelular sau neoplazii diagnosticate şi tratate cu peste 5 ani în urmă; avizul oncologului este obligatoriu;*

*8. pacienţi cu lupus sau sindroame asemănătoare lupusului;*

*9. orice contraindicaţii recunoscute ale blocanţilor de TNFα;*

*10. blocanţii TNF folosesc cu prudenţă la cei cu infecţie cronică VHC sau VHB/VHD, cu avizul şi recomandarea terapeutică a medicului gastroenterolog/boli infecţioase şi cu monitorizare atentă;*

*11. terapia PUVA cu doze mai mari de 1.000 jouli;*

*12. lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament;*

*13. pierderea calităţii de asigurat;*

*14. în cazul nonaderenţei la tratament, medicul curant va evalua oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.*

***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, completează personal dosarul pacientului, care conţine date despre:*

*- informaţii demografice şi generale despre pacient;*

*- diagnosticul cert de artropatie psoriazică 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 nonarticulare;*

*- antecedente semnificative şi comorbidităţi;*

*- starea clinică actuală [NAD, NAT, VAS (pacient, medic), Likert (pacient, medic), deficite funcţionale];*

*- nivelul reactanţilor de fază acută (VSH, CRP cantitativ);*

*- rezultatele screeningului pentru TBC (inclusiv rezultat test QuantiFERON), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;*

*- rezultatele testelor pentru VHB, VHC şi VHD, avizul medicului gastroenterolog sau infecţionist în cazul unui rezultat pozitiv;*

*- alte teste de laborator relevante, conform fişei de evaluare;*

*- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic);*

*- justificarea recomandării tratamentului cu agenţi biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);*

*- preparatul biologic recomandat: DCI şi denumire comercială, precizând doza şi schema terapeutică.*

*Scala VAS şi scala Likert de evaluare a bolii de către pacient este completată direct de pacient pe fişă, acesta semnând şi datând personal.*

*Pentru iniţierea terapiei biologice se impune certificarea de către un medic în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) a diagnosticului, a gradului de activitate al bolii şi a necesităţii instituirii tratamentului biologic. În acest sens, la dosarul de iniţiere a terapiei biologice se va anexa copia biletului de externare semnat şi parafat de un medic în specialitatea reumatologie. Indicaţia tratamentului biologic va fi în mod explicit avizată (cu semnătură, parafă) de şeful de secţie sau compartiment cu specialitate reumatologie al clinicii universitare sau, după caz, al secţiei de reumatologie/compartiment dintr-un spital clinic din centrul universitar respectiv.*

*Medicul curant care întocmeşte dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informaţiilor medicale incluse, având obligaţia de a păstra copii de pe documentele-sursă ale pacientului şi a le pune la dispoziţia Comisiei de experţi de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate sau a organelor de audit competente, la solicitarea acestora. Va fi asigurat permanent caracterul confidenţial al informaţiei despre pacient.*

*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 DCI 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 (DCI 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, care face parte integrantă din dosarul pacientului.*

**#M11**

*Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice şi de laborator, imagistice etc.), constituie documentul-sursă faţă de care, la nevoie, se poate face auditarea datelor furnizate, inclusiv în format electronic (introduse în aplicaţia informatică Registrul român de boli reumatice).*

**#M9**

***Scara Likert pentru Artropatia psoriazică***

***Pacient:*** *"Luând în considerare toate aspectele prin care artrita vă afectează, cum vă simţiţi astăzi?"*

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

*| 1 |---->| 2 |---->| 3 |---->| 4 |---->| 5 |*

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

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

*| Foarte bine | | Foarte rău |*

*| Fără simptome | | Cu simptome severe |*

*| Fără limitarea | | Imposibilitatea |*

*| activităţilor normale| | desfăşurării |*

*| | | activităţilor normale|*

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

***Medic:*** *"Luând în considerare toate aspectele prin care artrita afectează pacientul dvs., cum consideraţi că se simte azi?"*

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

*| 1 |---->| 2 |---->| 3 |---->| 4 |---->| 5 |*

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

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

*| Foarte bine | | Foarte rău |*

*| Fără simptome | | Cu simptome severe |*

*| Fără limitarea | | Imposibilitatea |*

*| activităţilor normale| | desfăşurării |*

*| | | activităţilor normale|*

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

**#M9**

***PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN SPONDILITA ANCHILOZANTĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENŢILOR BIOLOGICI: INFLIXIMABUM\*\*\*\* (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM\*\*\*\*, ADALIMUMABUM\*\*\*\*, GOLIMUMABUM\*\*\*\* (L041M)***

***I. Definiţia afecţiunii***

*Spondilita anchilozantă (SA), care face parte din grupul spondilartritei axiale, este o boală inflamatorie 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, extraarticulare);*

*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 nonsteroidiene (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.*

*- Sulfasalazinum - 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 sulfasalazinum 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 SSZ lipsa de ameliorare după 4 luni de tratament.*

*- Terapia biologică a modificat prognosticul pacienţilor cu spondilită anchilozantă, 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 (Infliximabum\*\*\*\*, Adalimumabum\*\*\*\*, Etanerceptum\*\*\*\*, Golimumabum\*\*\*\*):***

*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 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 3 ori valoarea normală (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative).*

*BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index) care 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 ASDAI).*

*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 întrebarea nr. 3 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) sulfasalazinum 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 corticosteroid injectabil local în artritele periferice şi/sau entezitele active, dacă este indicată.*

***4. Prezenţa afectărilor articulaţiilor coxofemurale şi a manifestărilor extraarticulare 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 spondilită anchilozantă 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 tuberculina (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). Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), de obicei la 6 - 12 luni (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 spondilitei anchilozante 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 screening-ul infecţiilor cronice cu virusurile hepatitice B, C şi D. 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 totali; 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 spondilitei anchilozante poate fi iniţiată, precum şi schema de monitorizare a siguranţei hepatice.*

*Pentru detalii legate de managementul infecţiei cu VHB, VHD şi VHC la pacienţii cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al spondilitei anchilozante elaborat de Societatea Română de Reumatologie.*

***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, urmând apoi schema proprie de administrare pentru fiecare dintre acestea, astfel:*

***1. Infliximabum (original şi biosimilar)\*\*\*\*:*** *indicat în spondilita anchilozantă conform criteriilor NY 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.*

***2. Etanerceptum\*\*\*\*:*** *indicat în spondilita anchilozantă conform criteriilor NY, 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat.*

***3. Adalimumabum\*\*\*\*:*** *indicat în spondilita anchilozantă conform criteriilor NY, 40 mg o dată la două săptămâni, subcutanat.*

***4. Golimumab\*\*\*\*:*** *indicat în spondilita anchilozantă conform criteriilor NY, 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 subcutan o dată pe lună în aceeaşi dată a lunii.*

***Evaluarea răspunsului la tratamentul cu blocanţi de TNFα***

**#M11**

*Evaluarea răspunsului la tratament se face la 6 luni ţinând cont de următoarele elemente:*

**#M9**

*1. Dinamica ASDAS definită ca diferenţă între ASDAS-ul anterior şi cel actual (Δ ASDAS)*

*- Δ ASDAS >/= 1,1 - Ameliorare clinică importantă*

*- Δ ASDAS >/= 2 - Ameliorare clinică majoră*

*- Δ ASDAS < 1,1 - Ameliorare absentă*

*2. Dinamica BASDAI care se defineşte ca modificare procentuală (%) sau scăderea acestuia în valoare absolută, faţă de evaluarea anterioară.*

***Continuarea tratamentului*** *se face dacă:*

*a) se înregistrează ameliorare de peste 50% a BASDAI faţă de momentul iniţierii terapiei;*

*b) se înregistrează o scădere a valorilor VSH şi/sau CRP cu peste 50% faţă de valoarea de la iniţierea tratamentului;*

*c) Δ ASDAS >/= 1,1 sau boala cu activitate medie ASDAS > 1,3 şi < 2,1 acceptată doar în primul an de tratament, ţintă fiind ASDAS </= 1,3 (boală inactivă);*

**#M11**

*d) pentru pacienţii cu boală veche se poate continua tratamentul dacă ASDAS este între 1,3 şi 2,1.*

**#M9**

*Acest profil se raportează faţă de iniţiere sau faţă de evaluarea anterioară.*

*Medicul curant este cel care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate încadra cazul ca nonresponder la tratamentul administrat. Apariţia unei reacţii adverse poate impune schimbarea terapiei biologice.*

***Se consideră cazul ca non responder*** *dacă: ASDAS >/= 3,5 (boala cu activitate foarte înaltă) şi/sau Δ ASDAS < 1,1, BASDAI < 50% ameliorare (sau BASDAI > 4), VSH şi/sau CRP > 50% faţă de momentul iniţierii tratamentului.*

*În această situaţie se impune* ***schimbarea terapiei biologice cu un alt blocant TNF****. În această situaţie o nouă evaluare se va face la 3 luni. Lipsa de ameliorare a criteriilor enunţate după schimbări succesive ale agenţilor biologici duce la oprirea tratamentului anti TNFα. În caz de discordanţe între valorile ASDAS şi Δ ASDAS cu cele ale BASDAI, vor prima la evaluarea răspunsului ASDAS şi Δ ASDAS.*

***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.*

***Reducerea expunerii la agentul biologic se face după cum urmează:***

***Infliximabum*** *(original, 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;*

***Etanerceptum*** *pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutan - 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/săpt., cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.*

***Adalimumabum*** *40 mg injectabil subcutan se creşte intervalul între administrări la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la o lună, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.*

***Golimumabum*** *50 mg injectabil subcutan se creşte intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeaşi dată a lunii, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.*

***Criterii de excludere din tratamentul cu blocanţi de TNFα a pacienţilor:***

*1. pacienţi cu infecţii severe precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste artrite septice pe o articulaţie nativă sau protezată în ultimele 12 luni;*

*2. pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);*

*3. antecedente de hipersensibilitate la infliximabum, la etanerceptum, la adalimumabum, la golimumab sau la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;*

*4. readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni (în cazul DCI infliximabum);*

*5. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;*

*6. sarcina/alăptarea pentru agenţii TNF menţionaţi (infliximabum, adalimumabum, golimumabum, etanerceptum);*

*7. afecţiuni maligne exceptând carcinomul bazocelular sau neoplazii diagnosticate şi tratate cu peste 5 ani în urmă; avizul oncologului este obligatoriu;*

*8. pacienţi cu lupus sau sindroame asemănătoare lupusului;*

*9. orice contraindicaţii recunoscute ale blocanţilor de TNFα;*

*10. blocanţii TNFα se folosesc cu prudenţă la cei cu infecţie cronică VHC sau VHB, cu avizul şi recomandarea terapeutică a medicului gastroenterolog sau infecţionist şi cu monitorizare atentă;*

*11. lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament;*

*12. pierderea calităţii de asigurat;*

*13. în cazul nonaderenţei la tratament medicul curant va evalua oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.*

***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, completează personal dosarul pacientului, care conţine date despre:*

*- informaţii demografice şi generale despre pacient;*

*- diagnosticul cert de spondilită anchilozantă conform criteriilor NY;*

*- 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, deficite funcţionale);*

*- BASDAI, ASDAS;*

*- nivelul reactanţilor de fază acută (VSH, PCR cantitativ);*

*- rezultatele screeningului pentru TBC (inclusiv rezultat test Quantiferon), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;*

*- rezultatele testelor pentru VHB, VHC, VHD avizul medicului gastroenterolog/infecţionist în cazul unui rezultat pozitiv;*

*- alte teste de laborator relevante, conform fişei de evaluare;*

*- evaluarea gradului de leziuni osteoarticulare (imagistic: radiologic/IRM);*

*- justificarea recomandării tratamentului cu agenţi biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);*

*- preparatul biologic recomandat: DCI şi denumire comercială, precizând doza şi schema terapeutică.*

*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 impune certificarea de către un medic în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) a diagnosticului, a gradului de activitate al bolii şi a necesităţii instituirii tratamentului biologic. În acest sens, la dosarul de iniţiere a terapiei biologice se va anexa copia biletului de externare semnat şi parafat de un medic în specialitatea reumatologie. Indicaţia tratamentului biologic va fi în mod explicit avizată (cu semnătură, parafă) de şeful de secţie sau compartiment cu specialitate reumatologie al clinicii universitare sau, după caz, al secţiei de reumatologie/compartiment dintr-un spital clinic din centrul universitar respectiv.*

*Medicul curant care întocmeşte dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informaţiilor medicale incluse, având obligaţia de a păstra copii după documentele-sursă ale pacientului şi a le pune la dispoziţia Comisiei de experţi de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate sau a organelor de audit competente, la solicitarea acestora. Va fi asigurat permanent caracterul confidenţial al informaţiei despre pacient.*

*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 DCI 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 (DCI 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, care face parte integrantă din dosarul pacientului.*

**#M11**

*Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice şi de laborator, imagistice etc.), constituie documentul-sursă faţă de care, la nevoie, se poate face auditarea datelor furnizate, inclusiv în format electronic (introduse în aplicaţia informatică Registrul român de boli reumatice).*

**#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*

**#B**

**DCI: SUNITINIBUM**

**Indicaţii:**

\_

|\_| Carcinomul renal (RCC) avansat şi/sau metastatic

\_

|\_| Tumorii stromale gastro-intestinale maligne (GIST) nerezecabile şi/sau metastatice după eşecul terapiei cu imatinib mesilat datorită rezistenţei sau intoleranţei

**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)

\_

|\_| Tratamentul continuă până la progresia bolii, toxicitate semnificativă, retragerea consimţământului sau medicul decide că nu mai există beneficiu clinic

**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

embolism pulmonar

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

a. 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

i. Hemoleucograma, biochimia şi TA se monitorizează la începutul fiecărui ciclu terapeutic şi ori de câte ori se consideră necesar (în funcţie de toxicitatea constatată)

ii. Funcţia tiroidiană (TSH), 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

iii. Examinările imagistice se efectuează conform standardelor instituţiei

**#M6**

***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.*

**#M9**

***PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENŢILOR BIOLOGICI: INFLIXIMABUM\*\*\*\* (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM\*\*\*\*, ADALIMUMABUM\*\*\*\*, GOLIMUMABUM\*\*\*\*, CERTOLIZUMABUM\*\*\*\*, RITUXIMABUM\*\*\*\*, TOCILIZUMABUM\*\*\*\*, ABATACEPTUM\*\*\*\****

***I. Definiţia afecţiunii/Diagnostic/Factori prognostici/Definirea remisiunii bolii***

***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.*

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

*|* ***A. Afectarea articulară*** *| |*

*| (nu se evaluează: prima MCF, prima MTF şi IFD!) | |*

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

*| 1 articulaţie mare (articulaţii mari sunt: umerii, coate, şold, | 0 |*

*| genunchii, tibio-tarsienele) | |*

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

*| 2 - 10 articulaţii mari | 1 |*

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

*| 1 - 3 articulaţii mici (+/- afectare articulaţii mari) | 2 |*

*| (articulaţii mici sunt: MCF, IFP, MTF, IF a policelui, RCC) | |*

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

*| 4 - 10 articulaţii mici (+/- afectare articulaţii mari) | 3 |*

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

*| > 10 articulaţii (cel puţin o articulaţie mică) | 5 |*

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

*|* ***B. Serologie (cel puţin un test este necesar pentru diagnostic)*** *| |*

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

*| FR şi Ac anti CCP negativi | 0 |*

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

*| FR sau Ac anti CCP pozitivi în titru mic | 2 |*

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

*| FR sau Ac anti CCP pozitivi în titru mare (valori mai mari de 3 ori | 3 |*

*| limita superioară a normalului) | |*

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

*|* ***C. Reactanţi de fază acută (cel puţin un test este necesar pentru*** *| |*

*|* ***diagnostic)*** *| |*

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

*| CRP şi VSH normale | 0 |*

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

*| CRP sau VSH crescute | 1 |*

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

*|* ***D. Durata simptomelor*** *| |*

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

*| < 6 săptămâni | 0 |*

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

*| > 6 săptămâni | 1 |*

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

*În aprecierea potenţialului evolutiv al bolii sunt consideraţi factori de prognostic nefavorabil următorii:*

*- vârsta tânără la debut (< 45 ani);*

*- un titru înalt al factorilor reumatoizi sau al Ac 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 radiologic (cu dovada existenţei acestora);*

*- status funcţional alterat (HAQ peste 1,5);*

*- prezenţa manifestărilor extraarticulare (noduli reumatoizi, sindrom Felty sau vasculita).*

***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 (Smolen et al. Ann Rheum Dis 2014; 73:3 - 5):* ***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 (Smolen et al. Ann Rheum Dis 2013; 0:1 - 18)* ***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). 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:*

*-* ***Methotrexat (MTX)*** *- 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. 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: ondasetron sau granisetron);*

*-* ***Leflunomid (LEF)*** *- utilizat ca alternativă la MTX doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienţii nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacţii adverse la MTX, în doza uzuală de 20 mg/zi;*

*-* ***Sulfasalazina (SSZ)*** *- utilizat ca alternativă la MTX 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 până la 3 g/zi (funcţie de toleranţă);*

*-* ***Hydroxychloroquina (HCQ)*** *- utilizat de obicei în asociere cu alte remisive sintetice convenţionale majore (de exemplu: MTX, LEF, SSZ), din cauza eficacităţii relative mai mici utilizarea sa ca a doua opţiune de remisiv sintetic, în afara MTX, 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 (CSA)****, în doză uzuală de 3 - 5 mg/kgc/zi;*

*-* ***Azathioprina (AZT)****, 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 MTX.*

***Corticosteroizii*** *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) timp de până la 6 luni, 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 (DAS 28).*

***Indicele cumulativ DAS 28*** *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 DAS 28 se ţine cont de următoarele definiţii:*

*- DAS 28 </= 2,6 = remisiune;*

*- DAS 28 > 2,6 şi </= 3,2 = activitate scăzută a bolii (LDA);*

*- DAS 28 > 3,2 şi < 5,1 = activitate moderată a bolii (MDA);*

*- DAS 28 >/= 5,1 = activitate ridicată a bolii (HDA).*

*Evoluţia bolii va fi strâns monitorizată, clinic şi biologic (lunar sau cel puţin o dată la fiecare 3 luni), iar medicul curant va adapta şi modifica schema de tratament, utilizând DAS 28 ca indicator global de evoluţie al afecţiunii, ţinta terapeutică fiind obţinerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de evoluţie a bolii. 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 nonresponder sau parţial responder 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 DAS 28.*

*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\*\*\*\*, Adalimumabum\*\*\*\*, Golimumabum\*\*\*\*, Certolizumabum\*\*\*\*, Rituximabum\*\*\*\*, Tocilizumabum\*\*\*\*, Abataceptum\*\*\*\*.***

*Pentru includerea unui pacient cu PR în terapia biologică este necesară îndeplinirea cumulativă 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 (DAS > 3,2) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezenţa a cel puţin 5 factori de prognostic nefavorabil (conform criteriilor prezentate la pct. I). Dintre factorii de prognostic nefavorabil este obligatorie prezenţa următorilor: vârsta, titru crescut Ac anti CCP, valori mari PCR, prezenţa eroziunilor evidenţiabile pe radiografia de mâini.*

*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 DAS 28 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 şi nivel VSH sau CRP). Medicul curant poate alege să calculeze DAS 28 cu oricare dintre cei 2 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 Methotrexat (cu excepţia cazurilor cu contraindicaţie majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament). Pentru categoria de pacienţi cu poliartrită reumatoidă 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 Methotrexat (cu excepţia cazurilor cu contraindicaţie majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament).*

*4. Absenţa contraindicaţiilor recunoscute pentru terapiile biologice*

*În cazul în care medicul curant decide să nu indice unui pacient cu PR MTX, motivul acestei decizii va fi explicit menţionat, iar prezenţa unor eventuale contraindicaţii sau reacţii adverse va fi adecvat documentată.*

*Definirea unui caz ca fiind nonresponder 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. La momentul evaluării activităţii bolii în vederea indicaţiei de tratament biologic este necesar ca pacientul să primească terapie remisivă sintetică, iar aceasta să fi fost administrată continuu, în doze maximale, în ultimele 24 de săptămâni dinaintea evaluării.*

*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 perioadă relativ scurtă (ce nu va depăşi 2 săptămâni).*

***Screeningul necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice***

*1. Tuberculoza*

*Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu PR 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 tuberculina (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). Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau testul cutanat la tuberculină), de obicei la 6 - 12 luni (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, C şi D. 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 totali; 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 poliartritei reumatoide poate fi iniţiată, precum şi schema de monitorizare a siguranţei hepatice.*

*Pentru detalii legate de managementul infecţiei cu VHB, VHD şi VHC 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.*

***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, 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 la fiecare 24 săptămâni de tratament efectiv.*

*Orice terapie biologică (inclusiv Tocilizumabum) se administrează 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/săpt.), 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 excepţionale, în monoterapie: Etanerceptum, Adalimumabum, Certolizumabum.*

*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 DAS 28;*

*- indicele cumulativ DAS 28 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 2 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: 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 DAS 28 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 DAS 28 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. Se definesc ca nonresponderi la tratamentul administrat acei pacienţi care NU înregistrează NICIO ameliorare după iniţierea terapiei, iar ca parţial responderi, cei care înregistrează un răspuns, care însă NU îndeplineşte criteriile de obiectiv terapeutiv (respectiv, după caz, remisiunea bolii sau activitatea ei joasă) şi criteriul de răspuns bun EULAR.*

*Schimbarea terapiei biologice: la pacienţii nonresponderi sau parţial responderi la primul tratament biologic administrat sau care au dezvoltat o reacţie adversă care să impună oprirea respectivului tratament, în baza unui referat medical justificativ, motivat cu documente medicale, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice, putând alege, conform recomandărilor EULAR, între oricare dintre următoarele opţiuni:*

*- un alt inhibitor TNF (pe care pacientul nu l-a mai încercat) (listaţi în ordine alfabetică: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, 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);*

*- rituximab;*

*- abatacept;*

*- 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 remisie la LDA) sau de la LDA la MDA, se impune schimbarea terapiei administrate.*

***A. Clasa blocanţilor de TNF alpha: Infliximabum\*\*\*\* (original şi biosimilar), Etanerceptum\*\*\*\*, Adalimumabum\*\*\*\*, Golimumabum\*\*\*\*, Certolizumabum\*\*\*\****

***1. Infliximabum*** *(original şi biosimilar): se utilizează asociat cu MTX, 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. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu MTX, 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.*

***2. Etanerceptum:*** *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 MTX, în doza maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat). În cazul în care nu se foloseşte asociat cu MTX, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.*

***3. Adalimumabum:*** *se utilizează în doze de 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează asociat cu MTX, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat). În cazul în care nu se foloseşte asociat cu MTX, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.*

***4. Golimumabum:*** *se utilizează asociat cu MTX 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 subcutan lunar în aceeaşi dată a lunii. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu MTX, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.*

***5. Certolizumabum:*** *se utilizează asociat cu MTX în doze de 200 mg x 2, injectabil subcutan 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. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu MTX, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.*

***B. Clasa blocanţilor costimulării limfocitelor T-Abataceptum:***

*Se utilizează asociat cu Methotrexatum; în cazul în care nu se foloseşte asociat cu MTX, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.*

*Abatacept s.c. trebuie administrat săptămânal în doză de 125 mg sub formă de injecţie subcutanată indiferent de greutatea corporală.*

***C. Blocanţi ai receptorului pentru IL-6 - Tocilizumabum:*** *se administrează asociat cu MTX, 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 - 74 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*

*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 (RTX) este de regulă o terapie biologică de linia a doua, fiind indicat în prezenţa cumulativă a două criterii:*

*- pacienţi cu PR activă, şi*

*- care prezintă un răspuns inadecvat (nonresponderi) sau intoleranţă la unul sau mai mulţi agenţi biologici, apreciat după criteriile de evaluare la tratament mai sus-descrise (DAS 28 > 3,2).*

*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;*

*- TBC latentă, cu contraindicaţie specifică pentru chimioprofilaxie;*

*- antecedente recente de neoplazie;*

*- istoric de afecţiuni demielinizante.*

*Rituximab se administrează asociat cu MTX, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat). În cazul în care RTX nu poate fi asociat cu MTX, medicul curant va indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic.*

*O serie de tratament cu RTX constă în două perfuzii intravenoase de 1.000 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 RTX) este obligatorie.*

***Evaluarea răspunsului la tratamentul cu RTX*** *se face la 24 de săptămâni de la seria precedentă de tratament cu RTX. Astfel, la 24 de săptămâni de la primul ciclu de tratament pacientul este considerat responder şi continuă tratamentul până atinge obiectivul terapeutic, respectiv obţinerea remisiunii sau cel puţin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS 28 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 DAS 28 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 DAS 28 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 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.***

*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), 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.*

***Reducerea expunerii la terapia biologică se face după cum urmează:***

***- 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.*

*-* ***Etanerceptum:*** *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.*

*-* ***Adalimumabum:*** *40 mg - se creşte intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, 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.*

*-* ***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.*

*-* ***Abataceptum:*** *125 mg - se creşte intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la două săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.*

*-* ***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.*

*-* ***Rituximabum:*** *1.000 mg x 2, readministrare doar în cazul reluării activităţii bolii (creşterea DAS 28 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 (DAS 28 peste 3,2).*

***Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul cu terapii biologice sau contraindicaţii pentru acestea***

*1. pacienţi cu infecţii severe 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 impune avizul medicului infecţionist/gastroenterolog;*

*3. pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);*

*4. antecedente de hipersensibilitate la infliximab (original sau biosimilar), etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab, abatacept, tocilizumab, rituximab, la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;*

*5. readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni (în cazul DCI infliximabum original sau biosimilar);*

*6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;*

*7. sarcina/alăptarea; pentru toate preparatele biologice se va utiliza contracepţie adecvată, lipsa acesteia constituind o contraindicaţie a aplicării tratamentului;*

*8. afecţiuni maligne, exceptând carcinomul bazocelular sau neoplazii diagnosticate şi tratate cu peste 5 ani în urmă; avizul oncologului este obligatoriu;*

*9. pacienţi cu lupus sau sindroame asemănătoare lupusului;*

*10. orice contraindicaţii recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP fiecărui produs;*

*11. lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament;*

*12. pierderea calităţii de asigurat;*

*13. în cazul nonaderenţei la tratament medicul curant va evalua oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.*

***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, completează personal dosarul pacientului, care conţine date despre:*

*- 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 screeningului pentru TBC (inclusiv rezultat test Quantiferon), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;*

*- rezultatele testelor pentru VHB şi VHC, VHD, avizul medicului gastroenterolog/infecţionist în cazul unui rezultat pozitiv;*

*- alte teste de laborator relevante, conform fişei de evaluare;*

*- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic/echografic), opţional, acolo unde a fost realizat;*

*- justificarea recomandării tratamentului cu agenţi biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol)*

*- preparatul biologic recomandat: DCI şi denumirea comercială, precizând doza şi schema terapeutică.*

*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 impune certificarea de către un medic în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) a diagnosticului, a gradului de activitate al bolii şi a necesităţii instituirii tratamentului biologic. În acest sens, la dosarul de iniţiere a terapiei biologice se va anexa copia biletului de externare semnat şi parafat de un medic în specialitatea reumatologie. Indicaţia tratamentului biologic va fi în mod explicit AVIZATĂ (cu semnătură, parafă) de şeful de secţie sau compartiment cu specialitate reumatologie al clinicii universitare, sau după caz, al secţiei de reumatologie/compartiment dintr-un spital clinic din centrul universitar respectiv.*

*Medicul curant care întocmeşte dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informaţiilor medicale incluse, având obligaţia de a păstra copii după documentele sursă ale pacientului şi a le pune la dispoziţia Comisiei de experţi de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate sau a organelor de audit competente, la solicitarea acestora. Va fi asigurat permanent caracterul confidenţial al informaţiei despre pacient.*

*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 DCI 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 (DCI 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, care face parte integrantă din dosarul pacientului.*

**#M11**

*Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice şi de laborator, imagistice etc.), constituie documentul-sursă faţă de care, la nevoie, se poate face auditarea datelor furnizate, inclusiv în format electronic (introduse în aplicaţia informatică Registrul român de boli reumatice).*

**#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.*

**#M8**

***DCI: PEMETREXEDUM***

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

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

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

***III. Criterii de includere:***

*- Mezoteliom Pleural Malign documentat citologic/histopatologic, nerezecabil*

*- la care nu s-a administrat anterior chimioterapie*

*- vârsta > 18 ani*

***IV. Tratament şi mod de administrare***

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

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

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

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

***V. Contraindicaţii***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

*- Alăptarea trebuie întreruptă în cursul terapiei cu pemetrexed.*

*- Vaccinarea concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene.*

***VI. Monitorizarea tratamentului:***

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

***III. Criterii de includere:***

*• NSCLC documentat citologic/histopatologic ca fiind non-scuamos*

*• la care nu s-a administrat anterior chimioterapie*

*• vârsta > 18 ani*

***IV. Tratament şi mod de administrare***

*A. tratament de primă linie*

*Schema terapeutică recomandată: PEMETREXED + cisplatin*

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

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

*B. monoterapie*

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

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

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

***V. Criterii de excludere din tratament***

*• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

*• Alăptarea*

*• Vaccinarea concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene.*

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

*• neurotoxicitate de grad 3 sau 4.*

*• progresie a bolii*

***VI. Monitorizarea tratamentului:***

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

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

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

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

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

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

**#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**

**DCI: INTERFERONUM ALFA 2A**

**I. Definiţia afecţiunii**

**Leucemia cu celule păroase**

**II. Stadializarea afecţiunii**

Leucemie cu celule păroase

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

Leucemia cu celule păroase.

**IV. 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.

**V. 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.

**VI. 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, diarea 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.

**- Non-responder NA**

**- Non-compliant NA**

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

**VIII. Prescriptori** - Medici Hematologi, Oncologi

**I. Definiţia afecţiunii**

**Sarcom Kaposi asociat cu SIDA**

**II. Stadializarea afecţiunii**

Interferon A este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu sarcom Kaposi asociat cu SIDA, cu CD4 > 250/mm3.

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

Sarcom Kaposi asociat cu SIDA

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

Tratament iniţial. La pacienţi de 18 ani sau mai mult, Roferon-A se administrează subcutanat, în doză crescută gradat până la cel puţin 18 milioane U.I. zilnic sau, dacă este posibil, 36 milioane U.I. zilnic, timp de 10 - 12 săptămâni, conform schemei următoare:

zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi

zilele 4 - 6: 9 milioane U.I./zi

zilele 7 - 9: 18 milioane U.I./zi şi, dacă este tolerată, trebuie

crescută la:

zilele 10 - 84: 36 milioane U.I./zi.

Tratament de întreţinere. Roferon-A se injectează subcutanat, de trei ori pe săptămână, în doza maximă de întreţinere tolerată de pacient, fără a se depăşi 36 milioane U.I.

Pacienţii cu sarcom Kaposi şi SIDA trataţi cu 3 milioane U.I. Roferon-A zilnic au răspuns mai slab decât cei trataţi cu dozele recomandate.

Durata tratamentului. Pentru evaluarea răspunsului la tratament trebuie urmărită evoluţia leziunilor. Tratamentul trebuie efectuat minimum 10 săptămâni, preferabil 12 săptămâni, înainte ca medicul să decidă continuarea la cei cu răspuns favorabil, sau întreruperea la cei care nu au răspuns la tratament. Răspunsul favorabil se evidenţiază obişnuit după aproximativ 3 luni de tratament. Unii pacienţi au fost trataţi timp de 20 de luni fără întrerupere. La cei cu răspuns favorabil la tratament, trebuie continuată administrarea cel puţin până când tumora nu mai poate fi decelabilă.

Durata optimă de tratament cu Roferon-A a sarcomului Kaposi asociat SIDA nu a fost încă determinată.

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

Un bun control al infecţiei virale (încărcătură virală HIV scăzută, CD4 crescut) poate avea ca rezultat evoluţia cât mai lentă a sarcomului Kaposi.

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

**- Reacţii adverse**

Simptome pseudo-gripale, ca astenie, febră, frisoane, scăderea apetitului, dureri musculare, cefalee, artralgii şi transpiraţie. Scăderea numărului de celule albe.

**- Co-morbidităţi**

Pacienţii co-infectaţi, cu ciroză avansată, cărora li se administrează HAART (terapie antiretrovirală înaltă), pot prezenta risc crescut de decompensare hepatică şi deces. Pacienţii cu istoric de insuficienţă cardiacă congestivă, infarct miocardic şi/sau aritmii în antecedente sau prezente cu Roferon A, necesită o monitorizare atentă. Se recomandă ca pacienţilor care prezintă tulburări cardiace preexistente să li se efectueze electrocardiograme înaintea şi în cursul tratamentului. Aritmiile cardiace (în special supraventriculare) răspund de obicei la terapia convenţională, dar pot necesita întreruperea tratamentului cu Roferon A.

**- Non-responder NA**

**- Non-compliant NA**

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

**VIII. Prescriptori** - Medici Hematologi, Oncologi, Infecţionist

**I. Definiţia afecţiunii**

**Leucemia mieloidă cronică**

**II. Stadializarea afecţiunii**

Roferon A este indicat în tratamentul leucemiei mieloide cronice cu cromozom Philadelphia prezent.

**III. 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.

**IV. 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 posibil 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.

**V. 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.

**VI. 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 brionşică, 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.

**- Non-responder NA**

**- Non-compliant NA**

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

**VIII. Prescriptori** - Medici Hematologi, Oncologi

**I. Definiţia afecţiunii**

**Limfom cutanat cu celule T**

**II. Stadializarea afecţiunii**

Limfomului cutanat cu celule T

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

Limfom cutanat cu celule T

**IV. 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.

**V. 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.

**VI. 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.

**- Non-responder NA**

**- Non-compliant NA**

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

**VIII. Prescriptori** - Medici Hematologi, Oncologi

**I. Definiţia afecţiunii**

**Limfom non-Hodgkinian folicular**

**II. Stadializarea afecţiunii**

Limfomul non-Hodgkin folicular în stadiu avansat.

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

Limfomul non-Hodgkin folicular.

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

Roferon-A se administrează concomitent cu tratamentul convenţional (de exemplu asociaţia cidofosfamidă, 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.

**V. 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.

**VI. 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.

**- Non-responder NA**

**- Non-compliant NA**

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

**VIII. Prescriptori** - Medici Hematologi, Oncologi

**I. Definiţia afecţiunii**

**Carcinom renal avansat**

Tratamentul cu interferon A în asociere cu vinblastina induce o rată a răspunsului de aproximativ 17 - 26% determinând o întârziere a progresiei bolii şi o prelungire a supravieţuirii la aceşti pacienţi.

**II. Stadializarea afecţiunii**

Carcinom renal avansat

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

Carcinom renal avansat

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

Schema recomandată de creştere gradată a dozei este:

zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi

zilele 4 - 6: 9 milioane U.I./zi

zilele 7 - 9: 18 milioane U.I./zi

zilele 10 - 84: 36 milioane U.I./zi. (dacă toleranţa este bună)

Pacienţii care obţin un răspuns complet pot întrerupe tratamentul după trei luni de la stabilizarea remisiunii.

**V. 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.

**VI. 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.

**- Non-responder NA**

**- Non-compliant NA**

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

**VIII. Prescriptori** - medici specialişti oncologie medicală

**I. Definiţia afecţiunii**

**Melanom malign rezectat chirurgical**

Tratamentul adjuvant cu doze scăzute de Roferon A, după rezecţia chirurgicală a melanomului malign prelungeşte perioada de remisie a bolii fără metastaze.

**II. Stadializarea afecţiunii**

Melanom malign rezectat chirurgical

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

Melanom malign rezectat chirurgical

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

Interferon A se administrează subcutanat în doză de 3 milioane U.I., de trei ori pe săptămână, timp de 18 luni, începând la cel mult 6 săptămâni după intervenţia chirurgicală. În cazul în care apare intoleranţa la tratament doza trebuie scăzută la 1,5 milioane U.I. administrată de trei ori pe săptămână.

**V. 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.

**VI. 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.

**- Non-responder NA**

**- Non-compliant NA**

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

**VIII. Prescriptori** - medici specialişti oncologie medicală

**#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.*

**#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.*

**#B**

**DCI: ACIDUM ZOLENDRONICUM**

Osteoporoza este o boală scheletică sistemică ce se caracterizează prin masa osoasă scăzută şi deteriorare microarhitecturală, având drept consecinţe creşterea fragilităţii osoase şi a riscului de fracturi. 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. Localizările obişnuite ale fracturilor osteoporotice sunt la nivelul coloanei vertebrale, şoldului, antebraţului distal, humerusului proximal.

Fracturile osteoporotice reprezintă o cauză majoră de morbiditate. S-a estimat că în anul 2000 s-au înregistrat în Europa, la populaţia peste 50 de ani, un număr de 620.000 de fracturi de şold, 574.000 de antebraţ, 250.000 la nivelul humerusului distal şi 620.000 de fracturi clinice vertebrale, cu un cost direct de 36 de miliarde de Euro.

Fracturile osteoporotice se asociază cu creşterea mortalităţii, dizabilitate şi scăderea calităţii vieţii.

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

- osteoporoză: scor T < - 2,5 DS

- osteoporoză severă: scor T < - 2,5 DS plus cel puţin o fractură osteoporotică

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: SERMs (raloxifen), bifosfonaţii (alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronat), ranelatul de stronţiu, agenţi derivaţi din parathormon (teriparatide, PTH 1-84).

Bifosfonaţii sunt analogi stabili ai pirofosfatului, cu afinitate puternică pentru apatită. Sunt inhibitori puternici ai resorbţiei osoase prin scăderea recrutării şi activităţii osteoclastelor şi creşterea apoptozei. Potenţa bifosfonaţilor diferă în funcţie de lungimea şi structura lanţului lateral. Biodisponibilitatea orală a bifosfonaţilor este redusă, între 1 - 3% din doza ingerată. Profilul de siguranţă al bifosfonaţilor este favorabil; cei cu administrare orală asociază tulburări gastrointestinale moderate, rar esofagită, iar bifosfonaţii cu administrare iv pot induce o reacţie tranzitorie de fază acută, cu febră, dureri osoase şi musculare. Osteonecroza de mandibulă a fost descrisă extrem de rar, de obicei la pacienţi cu cancer aflaţi sub tratament cu bifosfonat.

Tratamentul cu zoledronat:

Un studiu multinaţional, randomizat, dublu orb, controlat placebo, care a inclus 7760 de paciente cu osteoporoză de postmenopauză, a evaluat eficacitatea terapeutică a zoledronatului administrat anual, în doză de 5 mg iv. La 3 ani zoledronatul a scăzut incidenţa fracturilor vertebrale cu 70% şi a fracturilor de şold cu 41% faţă de placebo. De asemenea zoledronatul a demonstrat scăderea riscului de fracturi şi a mortalităţii atunci când a fost administrat la scurt timp după o primă fractură de şold.

La pacienţi de sex masculin şi feminin cu boala Paget zoledronatul şi-a demonstrat eficacitatea atât pe severitatea durerii cât şi prin răspunsul pozitiv pe fosfataza alcalină (96% la 6 luni).

**Indicaţii terapie cu zoledronat:**

- osteoporoză postmenopauză (scor T </= - 2,5 DS DEXA)

- boala Paget

Doza recomandată: Anual - 5 mg iv în 100 ml soluţie perfuzabilă, 15 minute

Iniţierea terapiei se va face de către medicul specialist endocrinolog, reumatolog, ortoped sau de recuperare medicală; monitorizarea intermediară a tolerabilităţii, a efectelor adverse de către medicul de familie.

Evaluarea iniţială trebuie să includă:

- determinarea DMO (DEXA)

- excluderea cauzelor secundare de osteoporoză

- evaluarea factorilor de risc pentru osteoporoză şi fracturi (vârstă, indice de masă corporală, istoric de fracturi, istoric familial de fracturi, corticoterapie, fumat, alcool, artrită reumatoidă)

- evaluarea funcţiei renale

Monitorizarea tratamentului:

- evaluare DEXA anuală

- markeri de turnover osos la 3 sau 6 luni

- evaluarea funcţiei renale

**Bibliografie**

- Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, Rizzoli R; European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2008 Apr; 19(4):399-428

- Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N EngI J Med. 2007 May 3; 356(18):1809-22.

- Reid IR, Miller P, Lyles K, Fraser W, Brown JP, Saidi Y, Mesenbrink R Su G, Pak J, Zelenakas K, Luchi M, Richardson P, Hosking D. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. N EngI J Med. 2005 Sep 1; 353(9):898-908.

**#M6**

*[****DCI: ACIDUM PAMIDRONICUM****] \*\*\* Abrogat*

**#B**

**DCI: TERIPARATIDUM; ACIDUM ALENDRONICUM; ACIDUM IBANDRONICUM; ACIDUM RISEDRONICUM; ACIDUM ZOLENDRONICUM; COMBINAŢII (ACIDUM ALENDRONICUM + COLECALCIFEROLUM)**\*)

**#CIN**

***\*)*** *A se vedea nota de la sfârşitul acestui protocol.*

**#B**

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 | |

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

| Acidum Ibandronicum | - 2,7 DS | Administrare orală şi i.v.|

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

| Stronţiu Ranelatum | - 2,7 DS | |

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

| Teriparatide | </= 2,7 DS | Fără răspuns la alte |

| | | terapii antiosteoporotice |

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

| Raloxifen | - 2,5 DS | |

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

| Alfacalcidol | - 2,5 DS | |

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

| Calcitriol | - 2,5 DS | |

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

| Calcitonina | - 2,5 DS | |

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

| Estradiol | Histerectomie totală | |

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

| Estradiol + Dienogest | Insuficienţă ovariană | |

| | precoce + 3 - 5 ani | |

| | postmenopauză | |

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

| Tibolon | - 2,5 DS | |

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

\* Dacă finanţarea nu va permite, vor fi introduse cu prioritate în Program pacientele care prezintă şi fracturi de fragilitate.

Criteriile de includere în program pot fluctua în funcţie de bugetul alocat.

**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, ibandronat, zoledronat), ranelatul de stronţiu, agenţi derivaţi din parathormon (teriparatide, PTH 1-84), calcitonina, 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 şi 18 luni pentru teriparatid.

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.

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

**#CIN**

***NOTĂ:***

*Conform art. I pct. 2 subpct. 18) din Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 361/238/2014 (****#M6****), protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 120 cod (M003M) se modifică şi se completează potrivit anexei nr. 18, anexă reprodusă mai jos.*

**#M6**

*"ANEXA 18*

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 120, cod (M003M), DCI: TERIPARATIDUM; ACIDUM ALENDRONICUM; ACIDUM IBANDRONICUM; ACIDUM RISEDRONICUM; ACIDUM ZOLENDRONICUM; COMBINAŢII (ACIDUM ALENDRONICUM + COLECALCIFEROLUM)***

*Osteoporoza reprezintă o problemă majoră de sănătate publică cu impact atât medical şi social la nivel individual, cât şi economic, la nivel naţional.*

*Osteoporoza este o afectare endocrină sistemică scheletică, cu caracter endemic caracterizată prin modificări osoase cantitative şi calitative: scăderea masei osoase,*

*deteriorarea microarhitectonicii osoase, consecutiv cu creşterea gradului de fragilitate osoasă şi risc crescut de fractură.*

*Osteoporoza este o afecţiune silenţioasă până la apariţia complicaţiilor, şi anume a fracturilor de fragilitate ce apar în urma acţiunii unor forţe mecanice care în mod obişnuit nu ar produce fracturi. Cele mai frecvente sunt fracturile de antebraţ, corpi vertebrali şi de şold. Complicaţiile cele mai grave aparţin fracturilor de şold, datorită morbidităţii şi mortalităţii crescute, precum şi a costurilor ridicate pentru serviciile de sănătate.*

*Osteoporoza poate fi prevenită şi tratată înainte de apariţia primei fracturi.*

*O fractură vertebrală creşte de 5 ori riscul de producere a altor fracturi vertebrale şi de 2 - 3 ori riscul fracturii de şold sau altor fracturi nonvertebrale.*

*Chiar în condiţiile producerii primei fracturi, există terapii eficiente care reduc riscul crescut al următoarelor fracturi.*

***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 (fracturi*** *| Fractură spontană sau la traumatisme |*

*|* ***clinice şi/sau fracturi*** *| minime apărută în perioada de adult, după|*

*|* ***asimptomatice)*** *| 50 ani |*

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

*|* ***Istoric familial de fractură de*** *| Fractură de şold la unul dintre părinţi |*

*|* ***şold*** *| |*

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

*|* ***Fumatul activ*** *| Pacient fumător în prezent |*

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

*|* ***Artrita reumatoidă*** *| Diagnostic confirmat |*

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

*|* ***Osteoporoză secundară*** *| Pacientul prezintă o afecţiune asociată |*

*| | cu osteoporoza: diabet zaharat tip 1 |*

*| | (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 |*

*|* ***Peste 3 unităţi/zi*** *| alcool 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***

*Iniţierea se face de către medici cu specialitatea endocrinologie din centrele: a) Institutul Naţional de Endocrinologie "C.I. Parhon" Bucureşti; b) Spitalul Clinic de Urgenţă Elias Bucureşti; c) Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă Cluj; d) Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă "Sfântul Spiridon" Iaşi; e) Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă Timişoara; f) Spitalul Clinic Judeţean Mureş; g) Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă Sibiu; h) Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă Braşov; i) Spitalul Judeţean de Urgenţă Piteşti; j) Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă Craiova; k) Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă Arad; l) Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă Constanţa; m) Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă Oradea; n) Spitalul Judeţean de Urgenţă Piatra Neamţ; o) Spitalul Judeţean de Urgenţă Râmnicu Vâlcea; p) Spitalul Judeţean de Urgenţă "Sfântul Ioan cel Nou" Suceava; q) Spitalul Judeţean de Urgenţă Sfântu Gheorghe; r) Spitalul Judeţean de Urgenţă Târgovişte; s) Spitalul Judeţean de Urgenţă Târgu Jiu; t) Spitalul Judeţean de Urgenţă Zalău; u) Spitalul Judeţean de Urgenţă Brăila; v) Spitalul Judeţean de Urgenţă "Sf. Apostol Andrei" Galaţi; w) Spitalul Judeţean de Urgenţă Baia Mare; x) Spitalul Judeţean de Urgenţă "Mavromati" Botoşani; y) Spitalul Judeţean de Urgenţă Bistriţa-Năsăud; z) Spitalul Judeţean de Urgenţă Bacău; aa) Spitalul Municipal Câmpulung Muscel; ab) Spitalul de Cardiologie Covasna; ac) Spitalul Judeţean de Urgenţă Deva; ad) Spitalul Judeţean de Urgenţă Ploieşti; ae) Spitalul Judeţean de Urgenţă Miercurea Ciuc; af) Spitalul Judeţean de urgenţă Tulcea cu experienţă în administrarea, monitorizarea şi raportarea rezultatelor la tratamentul cu teriparatidum; continuarea tratamentului se poate face şi de către medicii cu specialitatea endocrinologie din teritoriu, în baza scrisorii medicale.*

***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 din centrele universitare;*

*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 (trebuie să fie >/= 30 ng/ml);*

*- cortizol plasmatic;*

*- TSH, fT4;*

*- osteocalcina şi cross-laps.*

***b) Reevaluare la 12, respectiv 24 luni:***

*1. Raport complet efectuat în centrele în care s-a iniţiat tratamentul, 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 (trebuie să fie 30 ng/ml);*

*- osteocalcină, cross-laps.*

***NOTA 1:***

***- Medicul care continuă prescrierea 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.****"*

**#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.*

***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).*

*La iniţierea/continuarea terapiei avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru* ***6 luni*** *de tratament. Dacă medicul curant constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratament, lipsa de complianţă a pacienţilor la terapie sau lipsa beneficiului terapeutic, va transmite Comisiei casei de asigurări de sănătate solicitarea de întrerupere a terapiei şi/sau înlocuire/asociere a preparatului.*

***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 şi avizul casei de asigurări de sănătate.*

**#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.*

***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).*

*La iniţierea/continuarea terapiei avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru* ***6 luni*** *de tratament. Dacă medicul curant constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratament, lipsa de complianţă a pacienţilor la terapie sau lipsa beneficiului terapeutic, va transmite Comisiei casei de asigurări de sănătate solicitarea de întrerupere şi/sau înlocuire/asociere a preparatului.*

***VI. 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 şi avizul casei de asigurări de sănătate.*

**#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.*

***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).*

*La iniţierea/continuarea terapiei avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru* ***6 luni*** *de tratament. Dacă medicul curant constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratament, lipsa de complianţă a pacienţilor la terapie sau lipsa beneficiului terapeutic, va transmite Comisiei casei de asigurări de sănătate solicitarea de întrerupere şi/sau înlocuire/asociere a preparatului.*

***VI. 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 şi avizul casei de asigurări de sănătate.*

**#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.*

***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).*

*La iniţierea/continuarea terapiei avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru* ***6 luni*** *de tratament. Dacă medicul curant constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratament, lipsa de complianţă a pacienţilor la terapie sau lipsa beneficiului terapeutic, va transmite Comisiei casei de asigurări de sănătate solicitarea de întrerupere şi/sau înlocuire/asociere a preparatului.*

***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 şi avizul casei de asigurări de sănătate.*

**#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.

**Prescripţii**

medicul hematolog

**COMISIA DE HEMATOLOGIE ŞI TRANSFUZII A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII PUBLICE**

**DCI: DEFERASIROXUM**

**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

- transplant medular

**Evoluţie** progresivă spre deces în absenţa tratamentului transfuzional şi a tratamentului chelator de fier.

**Criterii de includere**

vârsta peste 5 ani

pacienţi cu β-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 β-talasemie majoră şi cu supraîncărcare cu fier datorată transfuziilor mai puţin frecvente (< 7ml masă eritrocitară/Kgc şi pe lună).

**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 micrograme/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.

**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 creatininei| - înainte de începerea tratamentului; |

| | - săptămânal în prima lună după începerea |

| | tratamentului sau după modificarea dozei, lunar |

| | după aceea |

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

| Concentraţii plasmatice | lunar |

| ale transaminazelor | |

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

| Proteinurie | lunar |

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

| Indicatori ai funcţiei | după cum este necesar |

| tubulare | |

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

| Testare auditivă şi | înainte de începerea tratamentului şi apoi anual |

| oftalmologică | |

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

**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 angioedemul).

Co-morbidităţi:

insuficienţă renală sau disfuncţii renale semnificative;

insuficienţă hepatică severă;

hipersensibilitate la substanţa activă a deferasirox-ului sau la oricare dintre excipienţi;

sarcina.

**Prescripţii**

medicul hematolog

**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).*

*VII. Prescriptori: medicii specialişti pneumologie, medicină internă iniţiază tratamentul, care poate fi continuat pe bază de scrisoare medicală de medicii de familie pentru o perioadă de maxim 3 luni.*

*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*

***Prescriptori:***

*medici endocrinologi şi/sau medici nefrologi (pentru I. 1.3 - insuficienţa renală cronică) cu aprobarea comisiilor de la nivelul Caselor de Asigurări de Sănătate. 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*

***VIII. Prescriptori***

*Medici din specialităţile psihiatrie/neuropsihiatrie pediatrică şi psihiatrie adulţi*

*La iniţierea şi continuarea terapiei cu atomoxetinum, avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru 3/6 luni de tratament, în funcţie de vârsta pacientului. Dacă medicul curant constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu atomoxetinum sau lipsa de complianţă a pacienţilor la terapie, va transmite imediat Comisiei casei de asigurări de sănătate decizia de întrerupere a terapiei şi/sau solicitarea de înlocuire a preparatului.*

*Tratamentul poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală şi avizul casei de asigurări de sănătate.*

**#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.*

***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.*

*La iniţierea/continuarea terapiei cu metilfenidatum, 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 metilfenidatum sau lipsa de complianţă a pacienţilor la terapie, va transmite imediat Comisiei casei de asigurări de sănătate decizia de întrerupere a terapiei şi/sau solicitarea de înlocuire a preparatului.*

***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.*

***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 şi avizul casei de asigurări de sănătate.*

**#M6**

***DCI: ROTIGOTINUM***

***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").*

***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.*

*La iniţierea/continuarea terapiei avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru* ***6 luni*** *de tratament. Dacă medicul curant constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratament sau lipsa de complianţă a pacienţilor la terapie, va transmite Comisiei casei de asigurări de sănătate solicitarea de întrerupere şi/sau înlocuire a preparatului.*

***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 şi avizul casei de asigurări de sănătate.*

**#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*

***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.*

***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*

*|\_|*

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

*a) La iniţierea terapiei cu triptorelin avizul comisiei casei de asigurări de sănătate va fi dat 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 transmite Comisiei casei de asigurări de sănătate decizia de întrerupere a terapiei. Decizia de întrerupere a terapiei va fi adusă şi la cunoştinţa medicilor care au continuat prescrierea, după caz.*

***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.*

***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.*

***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.*

**#M7**

***DCI: CLOFARABINUM***

***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.*

***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*

***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*

***Prescriptori:*** *medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate*

**#M7**

***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.*

***IV. 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.*

***V. 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.*

***VI. 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.*

***VII. PRESCRIPTORI***

*Medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate*

**#M7**

***DCI: DECITABINUM***

*CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC*

*Pacienţi adulţi cu vârsta de 65 de ani şi peste, 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, fără comorbidităţi cardiace (insuficienţă cardiacă congestivă severă sau boală cardiacă instabilă clinic)*

***Criterii de excludere***

*Hipersensibilitate la decitabină sau la oricare dintre excipienţi.*

*insuficienţă cardiacă congestivă severă*

*boală cardiacă instabilă clinic*

***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*

***Prescriptori***

*Medici din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate*

**#M7**

***DCI: TRABECTEDINUM***

***Indicaţii terapeutice***

*Trabectedinum este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu sarcom de ţesuturi moi aflat în stadii avansate, după eşecul terapeutic al antraciclinelor şi ifosfamidei, sau care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu aceste medicamente. Datele referitoare la eficacitate provin în principal de la pacienţi cu liposarcom şi leiomiosarcom.*

*Trabectedinum, în asociere cu doxorubicina lipozomală pegilată (DLP), este indicat pentru tratamentul pacientelor cu cancer ovarian sensibil la compuşi de platină, cu episoade de recădere.*

***CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC***

*Pentru a indica oportunitatea tratamentului cu trabectedinum este necesară îndeplinirea următoarelor criterii:*

*- Numărul absolut de neutrofile (NAN) - 1.500/mm3*

*- Numărul trombocitelor - 100.000/mm3*

*- Bilirubina - limita superioară a valorilor normale (LSVN)*

*- Fosfataza alcalină - 2,5 x LSVN (dacă creşterea poate fi de origine osoasă, va fi luată în considerare valoarea izoenzimelor hepatice 5-nucleotidază sau a gamma-glutamil transpeptidazei (GGT)).*

*- Albumina - 25 g/l.*

*- Alanin aminotransferaza (ALT) şi aspartat aminotransferaza (AST) - 2,5 x LSVN*

*- Clearance-ul creatininei - 30 ml/min (în monoterapie), concentraţia plasmatică a creatininei - 1,5 mg/dl (- 132,6 µmol/l) sau clearance-ul creatininei - 60 ml/min (tratament asociat)*

*- Creatin fosfokinaza (CPK) - 2,5 x LSVN*

*- Hemoglobina - 9 g/l.*

***TRATAMENT (doze, mod de administrare, ajustarea dozelor, perioada de tratament)***

***Doze***

*Pentru tratamentul sarcomului de ţesuturi moi, doza recomandată este de 1,5 mg/m2 suprafaţă corporală, administrată prin perfuzie intravenoasă cu durata de 24 ore, cu o pauză de trei săptămâni între ciclurile de tratament.*

*În tratamentul cancerului ovarian, trabectedinum este administrat la fiecare trei săptămâni sub formă de perfuzie cu durata de 3 ore, în doză de 1,1 mg/m2, imediat după DLP 30 mg/m2. Pentru a reduce la minimum riscul de apariţie a reacţiilor adverse la perfuzarea cu DLP, doza iniţială este administrată cu o viteză care să nu depăşească 1 mg/minut. Dacă nu se observă nicio reacţie adversă asociată perfuzării se poate continua perfuzarea cu DLP timp de o oră.*

*Tuturor pacienţilor trebuie să li se administreze corticosteroizi, de exemplu 20 mg dexametazonă intravenos cu 30 de minute înainte de administrarea DLP (în asociere terapeutică) sau trabectedinum (în monoterapie); aceasta nu este numai o măsură profilactică antiemetică dar pare să furnizeze şi efecte hepatoprotectoare. Dacă este nevoie, pot fi administrate anti-emetice suplimentare.*

*Trebuie administrată aceeaşi doză în toate ciclurile de tratament, în condiţiile în care nu se observă toxicitate de gradul 3 - 4 iar pacientul îndeplineşte criteriile pentru reluarea tratamentului.*

*Ajustările de doză în timpul tratamentului*

*Înainte de reluarea tratamentului, pacienţii trebuie să îndeplinească de oportunitate pentru includere în tratament.*

*În cazul în care, oricând în perioada dintre ciclurile de tratament, apare oricare din următoarele evenimente, doza trebuie redusă la o valoare inferioară, pentru următoarele cicluri de tratament:*

*- Neutropenia < 500/mm3, care durează mai mult de 5 zile sau se asociază cu febră sau infecţie*

*- Trombocitopenie < 25.000/mm3*

*- Creşterea bilirubinei > LSVN şi/sau fosfataza alcalină > 2,5 x LSVN*

*- O creştere a aminotransferazelor (AST sau ALT) > 2,5 x LSVN (monoterapie) sau > 5 x LSVN (tratament asociat), care nu a revenit până în ziua 21*

*- Orice alte reacţii adverse de gradul 3 şi 4 (precum greaţă, vărsături, oboseală)*

*Odată ce s-a operat o reducere a dozei determinată de toxicitate, nu se recomandă creşterea dozei pentru ciclurile următoare. Dacă oricare dintre aceste reacţii toxice reapar în ciclurile următoare la un pacient care înregistrează beneficii clinice, doza poate fi redusă în mod suplimentar.*

*În caz de toxicitate hematologică pot fi administraţi factori de stimulare a liniilor celulare.*

*Durata tratamentului*

*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)***

*Monitorizarea suplimentară a parametrilor hematologici bilirubină, fosfatază alcalină, aminotransferaze şi CPK trebuie să se facă săptămânal în cursul primelor două cicluri de tratament şi cel puţin o dată între ciclurile de tratament, pentru cele următoare*

*Criteriile de oportunitate a tratamentului cu trabectedinum trebuie să fie îndeplinite şi înainte de reluarea fiecărui ciclu de tratament. În caz contrar, tratamentul trebuie amânat cu cel mult 3 săptămâni, până când criteriile sunt îndeplinite.*

***CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI***

*Hipersensibilitate la trabectedin sau la oricare dintre excipienţi.*

*- Infecţii concomitente, severe sau necontrolate terapeutic.*

*- Alăptare*

*- Asocierea cu vaccinul febrei galbene*

*- lipsa de răspuns terapeutic*

***Prescriptori:*** *medici din specialitatea oncologie, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate*

**#M7**

***DCI: OFATUMUMAB***

***I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:*** *Leucemie limfocitară cronică*

***II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC***

*- Pacienţi cu diagnostic de leucemie limfocitară cronică refractari la fludarabină şi alemtuzumab;*

*- Vârsta > 18 ani;*

***III. TRATAMENT (doze, mod de administrare, ajustarea dozelor, perioada de 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 premedicaţie conform următoarei scheme de administrare:*

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

*| Numărul | Doza de | Doza de analgezic | Doza de |*

*| perfuziei | corticosteroid | | antihistaminic |*

*| (doza) | intravenos | | |*

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

*| 1 (300 mg) | Echivalent cu 100 mg| Echivalent cu | Echivalent cu 10 mg|*

*| | prednisolon | 1000 mg paracetamol| cetirizină |*

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

*| 2 (2000 mg) | Echivalent cu 100 mg| Echivalent cu | Echivalent cu 10 mg|*

*| | prednisolon | 1000 mg paracetamol| cetirizină |*

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

*| 3 - 8 | Echivalent cu | Echivalent cu | Echivalent cu 10 mg|*

*| (2000 mg) | 0 - 100 mg | 1000 mg paracetamol| cetirizină |*

*| | prednisolon\*a) | | |*

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

*| 9 (2000 mg) | Echivalent cu 100 mg| Echivalent cu | Echivalent cu 10 mg|*

*| | prednisolon | 1000 mg paracetamol| cetirizină |*

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

*| 10 - 12 | Echivalent cu | Echivalent cu | Echivalent cu 10 mg|*

*| (2000 mg) | 50 - 100 mg | 1000 mg paracetamol| cetirizină |*

*| | prednisolon\*b) | | |*

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

*| \*a) Dacă a doua perfuzie se încheie fără să apară reacţii adverse severe, |*

*| doza poate fi redusă la decizia medicului. |*

*| \*b) Dacă a noua perfuzie se încheie fără să apară reacţii adverse severe, |*

*| doza poate fi redusă la decizia medicului. |*

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

*Doze*

*Doza recomandată este de 300 mg ofatumumab pentru prima perfuzie şi 2000 mg ofatumumab 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).*

*Prima şi a doua perfuzie*

*Viteza iniţială de perfuzie pentru prima şi a doua administrare de ofatumumab trebuie să fie de 12 ml/oră. În timpul perfuziei viteza trebuie dublată la fiecare 30 de minute până la maximum 200 ml/oră.*

*Perfuziile ulterioare*

*Dacă a doua perfuzie se încheie fără să apară reacţii adverse la medicament (RAM) severe asociate, perfuziile rămase pot fi iniţiate la o viteză de 25 ml/oră care trebuie dublată la fiecare 30 de minute până la maximum 400 ml/oră.*

*Mod de administrare*

*Ofatumumab se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă şi trebuie diluat înainte de administrare. Soluţia diluată pentru perfuzie trebuie folosită în decurs de 24 de ore de la preparare.*

*Ajustarea dozelor şi reiniţierea tratamentului*

*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).*

***IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ŞI PERIODICITATE)***

*Este necesară* ***monitorizarea atentă a pacientului în timpul perfuziei****; reacţiile adverse asociate perfuziei pot duce la scăderea vitezei de administrare a perfuziei sau la întreruperea perfuziei.*

*Deoarece ofatumumab se leagă de toate limfocitele CD-20-pozitiv (maligne şi non-maligne),* ***hemoleucograma completă şi numărătoarea trombocitelor*** *se vor efectua periodic în timpul tratamentului cu ofatumumab şi mai frecvent la pacienţii care dezvoltă citopenii.*

*Este recomandată acordarea unei atenţii deosebite în cazul pacienţilor care prezintă* ***factori de risc pentru apariţia sindromului de liză tumorală*** *[masă tumorală mare, concentraţii crescute de celule circulante (>/= 25000/mm3), hipovolemie, insuficienţă renală, concentraţii crescute ale acidului uric înainte de tratament şi concentraţii crescute ale lactatdehidrogenazei].*

*Diagnosticul de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) trebuie avut în vedere la orice pacient tratat cu Ofatumumab care raportează apariţia de novo sau modificarea* ***semnelor şi simptomelor neurologice*** *preexistente.*

*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), trebuie consultaţi medici cu experienţă în monitorizarea hepatitei B cu privire la 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.*

*Pacienţii care prezintă* ***dureri abdominale****, în special la începutul tratamentului cu ofatumumab, vor fi evaluaţi şi se va iniţia tratament adecvat.*

***V. 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.*

***VI. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI***

***Hipersensibilitate*** *la ofatumumab sau la oricare dintre excipienţi.*

*În caz de* ***reacţii severe în timpul perfuziei****, administrarea ofatumumab trebuie întreruptă imediat şi se va iniţia tratament simptomatic.*

*Dacă se suspicionează diagnosticul de* ***leucoencefalopatia multifocală progresivă****, se va întrerupe administrarea ofatumumab şi se va avea în vedere consultarea pacientului de către un medic neurolog.*

***La pacienţii la care s-a reactivat hepatita B*** *în timpul tratamentului cu ofatumumab, ofatumumab şi orice chimioterapie concomitentă trebuie întreruptă imediat, şi administrat tratament adecvat. Reînceperea administrării ofatumumab în cazul pacienţilor fără semne de reactivare ale hepatitei B trebuie discutată cu medici cu experienţă în monitorizarea hepatitei B.*

*Se va întrerupe administrarea Ofatumumab la pacienţii care prezintă* ***aritmii cardiace grave*** *sau care pun viaţa pacientului în pericol.*

***VII. PRESCRIPTORI***

*Medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate.*

**#M7**

***DCI: DASATINIB***

***I. Indicaţii terapeutice***

*Dasatinibum este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi:*

*• nou diagnosticaţi cu leucemie mieloidă cronică (LMC) în fază cronică cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+).*

*• cu LMC în fază cronică, accelerată sau blastică cu rezistenţă sau intoleranţă la terapii anterioare, inclusiv la mesilat de imatinib.*

*• cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu Ph+ şi LMC în fază blastică limfoidă cu rezistenţă sau intoleranţă la terapii anterioare.*

***II. Doze, durata tratamentului***

*• 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*

*• Durata tratamentului - până la progresia bolii sau până când pacientul nu îl mai tolerează*

***III. Conduită terapeutică în funcţie de răspuns şi urmărire tratament***

*Conduita terapeutică conform recomandărilor ELN 2013\*1):*

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

*| Linia de | Eveniment | ITK, doza standard\*2) |Transplant|*

*| tratament | | | |*

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

*|* ***Faza cronică*** *|*

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

*| | |* ***Imatinib****|* ***Dasatinib****|* ***Nilotinib****| |*

*| | | 400 mg/ | 100 mg/ | 300 mg/de| |*

*| | | o dată | o dată | două ori | |*

*| | | pe zi | pe zi | pe zi | |*

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

*|* ***Prima linie*** *| Iniţiere |* ***X*** *|* ***X*** *|* ***X*** *| |*

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

*|* ***Linia*** *| Intoleranţă la | Oricare alt ITK cu indicaţie | |*

*|* ***a doua*** *| primul ITK | pentru prima linie de | |*

*| | | tratament | |*

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

*| | Eşec la |* ***Imatinib*** *| |* ***X*** *|* ***X****\*3) | |*

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

*| | linie de |* ***Dasatinib****| | |* ***X****\*3) | |*

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

*| | cu |* ***Nilotinib****| |* ***X*** *| | |*

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

*|* ***Linia*** *| Intoleranţă la sau | Oricare alt ITK rămas |* ***X*** *|*

*|* ***a treia*** *| eşec la doi ITK | | |*

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

*|* ***Oricare*** *| Mutaţia T315I | | | |* ***X*** *|*

*|* ***linie de*** *| | | | | |*

*|* ***tratament*** *| | | | | |*

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

*|* ***Faza accelerată sau blastică*** *|*

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

*|* ***La pacienţi*** *| Iniţiere cu |* ***X****\*4) |* ***X****\*5) | | |*

*|* ***nou*** *| | | | | |*

*|* ***dignosticaţi****| | | | | |*

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

*| | Fără răspuns optim, | | | |* ***X*** *|*

*| | faza blastică | | | | |*

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

*|* ***La pacienţi*** *| | Oricare alt ITK |* ***X*** *|*

*|* ***trataţi cu*** *| | | |*

*|* ***ITK*** *| | | |*

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

*\*1) Baccarani M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 2013;122:872-84.*

*\*2) Alegerea ITK (inhibitor de tirozin kinaza) în funcţie de tolerabilitate, siguranţă şi caracteristicile pacientului (vârstă şi comorbidităţi).*

*\*3) Doza este de 400 mg de două ori pe zi, după eşec la prima linie de tratament.*

*\*4) Doza este de 400 mg de două ori pe zi.*

*\*5) Doza este de 70 mg de două ori pe zi sau 140 mg o dată pe zi.*

*Definirea răspunsului conform recomandărilor ELN 2013\*1) pentru toţi pacienţii (faza cronică, faza accelerată şi faza blastică):*

*1. la terapia de linia întâi cu oricare dintre inhibitorii de tirozin kinază*

*2. la terapia de linia a doua în caz de intoleranţă*

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

*| Timp | Răspuns optim | Atenţionare | Eşec |*

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

*| La | | - Risc înalt | |*

*| diagnostic | | - ACA/Ph + rute | |*

*| | | majore | |*

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

*| 3 luni | BCR-ABLSI </= 10% | BCR-ABLSI > 10% | Fără RHC |*

*| | şi/sau | şi/sau | şi/sau |*

*| | Ph+ </= 35% (RCyP) | Ph+ 36 - 95% | Ph+ > 95% |*

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

*| 6 luni | BCR-ABLSI </= 1% | BCR-ABLSI 1 - 10% | BCR-ABLSI > 10% |*

*| | şi/sau | şi/sau | şi/sau |*

*| | Ph+ 0% (RCyC) | Ph+ 1% - 35% | Ph+ > 35% |*

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

*| 12 luni | BCR-ABLSI </= 0,1% | BCR-ABLSI 0,1 - 1% | BCR-ABLSI > 1% |*

*| | (RMM) | | şi/sau |*

*| | | | Ph+ > 0% |*

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

*| După | RMM sau mai bun | ACA/Ph- (-7 sau 7q-)| Pierderea RHC |*

*| 12 luni, în| | | Pierderea RCyC |*

*| orice | | | Pierderea RMM |*

*| moment | | | confirmată în două |*

*| | | | teste consecutive |*

*| | | | dintre care unul |*

*| | | | >/= 1% |*

*| | | | Mutaţii ACA/Ph+ |*

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

*RHC - Răspuns hematologic complet*

*RCyC - Răspuns citogenetic complet*

*RCyP - Răspuns citogenetic parţial*

*RMM - Răspuns molecular major*

*ACA - anomalii cromozomiale adiţionale*

*SI - BCR-ABL pe Scala Internaţională*

*Definirea răspunsului conform recomandărilor ELN 2013\*1) la terapia de linia a doua în caz de eşec la imatinib:*

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

*| Timp | Răspuns optim | Atenţionare | Eşec |*

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

*| La | | Fără RHC | |*

*| diagnostic | | Pierderea RHC la | |*

*| | | imatinib | |*

*| | | Lipsa RCy la prima | |*

*| | | linie de inhibitori | |*

*| | | de tirozin kinază | |*

*| | | Risc înalt | |*

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

*| 3 luni | BCR-ABLSI </= 10% | BCR-ABLSI > 10% | Fără RHC |*

*| | şi/sau | şi/sau | sau |*

*| | Ph+ < 65% | Ph+ 65 - 95% | Ph+ > 95% |*

*| | | | sau |*

*| | | | mutaţii noi |*

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

*| 6 luni | BCR-ABLSI </= 10% | BCR-ABLSI </= 10% | BCR-ABLSI > 10% |*

*| | şi/sau | şi/sau | şi/sau |*

*| | Ph+ < 35% (RCyP) | Ph+ 35% - 65% | Ph+ > 65% |*

*| | | | şi/sau |*

*| | | | mutaţii noi |*

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

*| 12 luni | BCR-ABLSI < 1% | BCR-ABLSI 1 - 10% | BCR-ABLSI > 10% |*

*| | şi/sau | şi/sau | şi/sau |*

*| | Ph+ 0 (RCyC) | Ph+ 1 - 35% | Ph+ > 35% |*

*| | | | şi/sau |*

*| | | | mutaţii noi |*

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

*| După | RMM | ACA/Ph- (-7 sau 7q-)| Pierderea RHC |*

*| 12 luni, în| sau mai bun | sau | sau a RCyC |*

*| orice | | BCR-ABLSI > 0,1% | sau a RCyP |*

*| moment | | | Pierderea RMM |*

*| | | | confirmată în două |*

*| | | | teste consecutive |*

*| | | | dintre care unul |*

*| | | | >/= 1% |*

*| | | | Mutaţii noi ACA/Ph+ |*

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

*RHC - Răspuns hematologic complet*

*RCyC - Răspuns citogenetic complet*

*RCyP - Răspuns citogenetic parţial*

*RMM - Răspuns molecular major*

*ACA - anomalii cromozomiale adiţionale*

*SI - BCR-ABL pe Scala Internaţională*

***IV. Contraindicaţii*** *- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

***V. Prescriptori:*** *iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz, sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.*

**#M7**

***DCI: NILOTINIB***

***I. Indicaţie***

*Leucemie granulocitară cronică (LGC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (Ph+)*

***II. Stadializarea afecţiunii***

*Fază cronică*

*- blaşti < 15% în sânge periferic şi în măduva hematopoietică*

*- bazofile < 20% în sânge periferic*

*- trombocite > 100 x 109/l*

*Fază accelerată*

*- blaşti >/= 15% dar < 30% în sânge periferic sau măduvă hematopoietică*

*- blaşti plus promielocite >/= 30% în sânge periferic sau măduvă hematopoietică (având < 30% blaşti)*

*- bazofile >/= 20% în sânge periferic*

*- trombocite < 100 x 109/l (fără legătură cu tratamentul)*

*Criză blastică*

*- blaşti >/= 30% în sânge periferic sau măduvă hematopoietică, sau*

*- boală cu localizare extramedulară (alta decât splenomegalia)*

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

*Diagnostic confirmat de Leucemie granulocitară cronică (LGC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (Ph+)*

*Nilotinib este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu:*

*- leucemie granulocitară cronică (LGC) recent diagnosticată, cu cromozom Philadelphia, în fază cronică,*

*- LGC cu cromozom Philadelphia, în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la terapie anterioară care a inclus imatinib.*

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

*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.*

*Ajustări sau modificări ale dozei*

*Poate fi necesară întreruperea temporară a tratamentului cu Nilotinib şi/sau reducerea dozei ca urmare a apariţiei manifestărilor toxice hematologice (neutropenie, trombocitopenie) care nu sunt determinate de leucemia deja existentă (vezi Tabelul 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 administrării| trombocite | hemoleucograma trebuie |*

*| dozei de 300 mg de | < 50 x 109/l | monitorizată. |*

*| două ori pe zi şi LGC | | 2. Tratamentul trebuie reluat |*

*| care prezintă | | în decurs de 2 săptămâni după |*

*| rezistenţă sau | | ce NAN > 1,0 x 109/l şi/sau |*

*| intoleranţă la | | numărul de trombocite |*

*| imatinib, în fază | | > 50 x 109/l. |*

*| cronică în cazul | | 3. Dacă valorile |*

*| administrării dozei de| | hemoleucogramei rămân scăzute, |*

*| 400 mg de două ori pe | | poate fi necesară reducerea |*

*| zi | | dozei la 400 mg o dată 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 | hemoleucograma trebuie |*

*| imatinib în cazul | < 10 x 109/l | monitorizată. |*

*| administrării dozei de| | 2. Tratamentul trebuie reluat |*

*| 400 mg de două ori pe | | în decurs de 2 săptămâni după |*

*| zi | | ce NAN > 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.*

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

*Răspuns hematologic: la intervale de 2 săptămâni până în momentul obţinerii şi confirmării răspunsului hematologic complet apoi la intervale de 3 luni*

*Valori:*

*- Număr trombocite: < 450 x 109/l*

*- Număr leucocite: < 10 x 109/l*

*- Diferenţial: lipsa granulocitelor imature şi < 5% bazofile*

*- Splină nepalpabilă*

*Definiţii ale Răspunsurilor Citogenetic şi Molecular*

*- Complet: lipsa Ph+*

*- Parţial: Ph+ 1 - 35%*

*- Minor: Ph+ 36 - 65%*

*- Minim: Ph+ 66 - 95%*

*- Lipsă: Ph+ > 95%*

*Răspunsul citogenetic complet este echivalent cu detectarea unui nivel < 1% BCR-ABL utilizând Scala Internaţională*

*Răspuns molecular major: BCR-ABL </= 0,1%*

*Răspuns molecular profund (RM4.0): BCR-ABL </= 0,01%*

*Răspuns molecular 4,5 (RM4.5) BCR-ABL </= 0,0032%*

*Răspunsul molecular se evaluează la intervale de 3 luni;*

***Obiectivul tratamentului în LGC este obţinerea răspunsului terapeutic optim conform recomandărilor ELN 2013.***

***Definiţie răspuns optim:***

*- La 3 luni după diagnostic: BCR-ABL </= 10% sau Ph+ < 35%*

*- La 6 luni după diagnostic: BCR-ABL < 1%, şi/sau Ph + 0%*

*- La 12 luni după diagnostic: BCR-ABL1 </= 0, 1%,*

*- În orice moment ulterior: BCR-ABL1 </= 0, 1%*

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

*• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*• Eşec terapeutic*

*- Definire eşec terapeutic conform ghidului ELN 2013:*

*- la 3 luni după diagnostic: Fără RHC, şi/sau Ph+ > 95%*

*- la 6 luni după diagnostic: BCR-ABL1 > 10%, şi/sau Ph + > 35%*

*- la 12 luni după diagnostic: BCR-ABL1 > 1%, şi/sau Ph + > 0*

*- la 18 luni după diagnostic: pierderea RCC, pierderea confirmată a MMR\*), apariţia mutaţiilor, anomalii clonale cromozomiale AAC/Ph +*

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

*\*) măsurat prin 2 evaluări consecutive ale nivelului BCR-ABL*

***VII. Prescriptori***

*Iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate.*

*Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz, sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.*

**#M7**

***DCI: EVEROLIMUS***

***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*

*9.* ***Prescriptori:*** *Medici din specialitatea neurologie pediatrică şi neurologie (adulţi), cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate.*

***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.***

**#M7**

***DCI: RUXOLITINIBUM***

***I. Indicaţie***

*Mielofibroza primară (cunoscută şi sub denumirea de mielofibroză idiopatică cronică), Mielofibroza secundară: mielofibrozei post-policitemie vera sau post-trombocitemie esenţială.*

***II. Criterii de diagnostic***

***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 mieloida*

*- 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*

***Mielofibroza secundară post Policitemie Vera şi post Trombocitemie Esenţială***

*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, transpiraţii nocturne, febră 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*

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

*Ruxolitinib este indicat pentru tratamentul splenomegaliei sau simptomelor asociate bolii la pacienţi adulţi (> 18 ani) cu mielofibroză primară şi secundară.*

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

***Doze***

*Doza iniţială*

*Doza iniţială recomandată de Ruxolitinib este de 15 mg de două ori pe zi, pentru pacienţii cu un număr de trombocite între 100000/mm3 şi 200000/mm3, şi de 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.*

***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*

***Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât raportul risc - beneficiu rămâne pozitiv.***

*Cu toate acestea, tratamentul trebuie întrerupt după 6 luni dacă nu a existat o reducere a dimensiunii splinei sau o îmbunătăţire a simptomelor de la începerea tratamentului.*

*Se recomandă ca, la pacienţii care au demonstrat un anumit grad de ameliorare clinică, tratamentul cu ruxolitinib să fie întrerupt definitiv dacă aceştia 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.*

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

*Înainte de iniţierea tratamentului cu Ruxolitinib, trebuie efectuată o hemogramă completă, inclusiv numărarea separată a leucocitelor.*

*Hemograma completă, inclusiv numărarea separată a leucocitelor, trebuie monitorizate la fiecare 2 - 4 săptămâni până la stabilizarea dozelor de Ruxolitinib, apoi conform indicaţiilor clinice.*

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

*Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

*Sarcina şi alăptarea.*

*După 6 luni dacă nu a existat o reducere a dimensiunii splinei sau o îmbunătăţire a simptomelor de la începerea tratamentului.*

*Dacă se menţine o creştere a lungimii splinei de 40% comparativ cu dimensiunea iniţială (echivalentul, în mare, al unei creşteri de 25% a volumului splinei)*

*Eşec terapeutic, fără ameliorare vizibilă a simptomelor aferente bolii.*

***VII. Prescriptori***

*Iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate.*

*Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz, sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie 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.*

**#M7**

***DCI: ROMIPLOSTINUM***

***CRITERII DE INCLUDERE***

*Romiplostim este considerat tratament de linia a doua la pacienţii adulţi cu purpură trombocitopenică imună (idiopatică) cronică (PTI) splenectomizaţi, care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline) precum şi la pacienţii adulţi cu PTI la care splenectomia este contraindicată în cazul imposibilităţii practicării splenectomiei.*

***CRITERII DE EXCLUDERE***

*- Insuficienţa hepatică*

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

***DOZE***

*Romiplostim poate fi administrat o dată pe săptămână ca injecţie subcutanată.*

*Doza iniţială*

*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 = |*

*| sau dozele | Doza individuală a pacientului în exprimată µg |*

*| ulterioare: | |*

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

*| Volumul care | 1 ml |*

*| trebuie | Doza în µg x ------ = Cantitatea în ml ce trebuie |*

*| administrat: | 500 µg injectată |*

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

*| 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 =|*

*| | 1 ml |*

*| | 75 µg x ------ = 0,15 ml |*

*| | 500 µg |*

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

*| \*) 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***

*1. 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).*

*2. eşecul menţinerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate*

*3. semne clinice şi biologice de insuficienţă hepatică*

*4. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*

*5. necomplianţa pacientului*

***PRESCRIPTORI :*** *medicii din specialitatea hematologie din unităţile sanitare nominalizate pentru derularea subprogramului*

*Oprirea tratamentului trebuie raportată la CNAS în termen de maxim 10 zile de către medicul prescriptor.*

**#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*

***Prescriptori:*** *medici din specialitatea pediatrie din unităţile sanitare nominalizate pentru derularea programului, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate.*

*Tratamentul se poate acorda doar prin farmaciile cu circuit închis ale unităţilor sanitare care derulează acest program.*

**#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.*

**#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 de Saxagliptină în asociere cu o sulfoniluree, poate fi necesară reducerea dozelor de sulfonilureice, în scopul reducerii riscului de hipoglicemie.*

***III. Monitorizarea tratamentului***

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

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

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

***IV. Contraindicaţii***

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

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

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

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

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

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

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

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

**#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 (dubla terapie)***

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

***II. Doze şi mod de administrare***

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

***III. Monitorizarea tratamentului***

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

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

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

***IV. Contraindicaţii***

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

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

***Generale.***

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

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

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

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

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

**#M8**

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

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

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

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

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

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

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

***II. Doze şi mod de administrare***

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

***III. Monitorizarea tratamentului:***

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

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

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

***IV. Contraindicaţii***

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

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

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

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

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

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

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

**#M8**

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

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

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

***II. Doze şi mod de administrare***

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

***III. Monitorizarea tratamentului***

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

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

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

***IV. Contraindicaţii***

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

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

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

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

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

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

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

**#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*

**#M8**

***DCI: METOXYPOLYETHYLENE GLYCOL EPOETIN BETA***

***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.*

**#M11**

***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;*

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

*- 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. Se asociază Ribavirina în dozele: 1.000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg şi 1.200 mg/zi la pacienţii cu greutate > 75 kg.*

***Durata tratamentului:*** *12 săptămâni*

***C. Monitorizarea tratamentului:***

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

*- În săptămâna a 12-a se determină ALT, AST, ARN-VHC-cantitativ.*

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

*- Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare ciroza decompensată (de exemplu ascita, encefalopatia portală etc.) cu sau fără 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*

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

*- 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. Se asociază Ribavirina în dozele: 1.000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg şi 1.200 mg/zi la pacienţii cu greutate > 75 kg.*

***Durata tratamentului:*** *12 săptămâni*

***C. Monitorizarea tratamentului:***

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

*- În săptămâna a 12-a se determină ALT, AST, ARN-VHC-cantitativ.*

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

*- Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare ciroza decompensată (de exemplu, ascita, encefalopatia portală etc.) cu sau fără 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*

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

*- 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. Se asociază Ribavirina în dozele: 1.000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg şi 1.200 mg/zi la pacienţii cu greutate > 75 kg.*

***Durata tratamentului:*** *12 săptămâni*

***C. Monitorizarea tratamentului:***

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

*- În săptămâna a 12-a se determină ALT, AST, ARN-VHC - cantitativ.*

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

*- Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare ciroza decompensată (de exemplu, ascita, encefalopatia portală etc.) cu sau fără 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:*

*• 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*

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

*- 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. Se asociază Ribavirina în dozele: 1.000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg şi 1.200 mg/zi la pacienţii cu greutate > 75 kg.*

***Durata tratamentului:*** *12 săptămâni*

***C. Monitorizarea tratamentului:***

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

*- În săptămâna 12-a se determină ALT, AST, ARN-VHC - cantitativ.*

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

*- Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare ciroza decompensată (de exemplu ascita, encefalopatia portală etc.) cu sau fără 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:*

*• 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. Atenţionări speciale***

*- Medicamente contraindicate în ARV în asociere cu (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) + Dasabuvirum + Ribavirina: Indinavir, Saquinavir, Lopinavir, Tipranavir, Telzir, Efavirenz, Etravirina, Nevirapina, DDI;*

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

*- Expunerea la raltegravir 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 + Ribavirina 1.000 mg sau 1.200 mg la pacienţii sub sau, respectiv, peste 75 kg), 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 + Ribavirina 1.000 mg sau 1.200 mg la pacienţii sub sau, respectiv, peste 75 kg) cu* ***durata tratamentului de 24 de săptămâni****.*

*Monitorizarea tratamentului este identică, dar evaluarea finală (răspunsul viral) este la 24 săptămâni. Răspunsul viral 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. Se asociază Ribavirina în dozele: 600 până la 800 mg/zi.*

***Durata tratamentului:*** *24 săptămâni*

***C. Monitorizarea tratamentului***

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

*- Monitorizarea tratamentului se va face în colaborare cu medicii din Centrul de transplant (unde pacientul este luat în 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:*

*• 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 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 + Ribavirina 600 mg/zi până la 800 mg/zi) cu* ***durata tratamentului de 12 săptămâni*** *(genotip 4 fără ciroză)* ***sau 24 de săptămâni*** *(genotip 4 cu ciroză compensată).*

*Monitorizarea tratamentului este identică, dar evaluarea finală (răspunsul viral) este la 12 săptămâni sau 24 săptămâni. Răspunsul viral 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:*

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

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

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

*- fibroza F3 (Metavir) determinată prin:*

*• 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;*

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

*- 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 fertile.*

**#CIN**

***\*)*** *La secţiunea III, pct. 1 lit. A, paragraful "diabetul zaharat tip I dezechilibrat" a fost corectat conform Rectificării publicate în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 850 din 16 noiembrie 2015 (****#M12****).*

**#M11**

***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:*

*• 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 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 la schema terapeutică se adaugă Ribavirina (1.000 mg la sub 75 kg sau 1.200 mg la cei peste 75 kg). Se păstrează criteriile de includere, monitorizarea criteriile de excludere, evaluarea răspunsului viral ca 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 + Ribavirina (1.000 mg la sub 75 kg sau 1.200 mg la cei peste 75 kg). Se păstrează criteriile de includere, monitorizarea criteriile de excludere, evaluarea răspunsului viral, precum la Genotipul 1b.*

**#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*

**#M11**

***DCI: BEDAQUILINUM***

***1. Indicaţii terapeutice:***

*În asociere cu cel puţin alte trei medicamente antituberculoase care nu au fost folosite anterior sau cu sensibilitate dovedită, pentru tratamentul pacienţilor cu:*

*- tuberculoza pulmonară MDR (multidrog rezistenţă = rezistenţă asociată la izoniazidă şi rifampicină), atunci când un tratament eficient nu poate fi astfel alcătuit din motive de rezistenţă sau tolerabilitate.*

***2. Diagnostic:***

*Pacienţii diagnosticaţi cu tuberculoză MDR pe baza rezultatului la antibiogramă extinsă, efectuată din culturi crescute pe medii solide Lowenstein Jensen sau lichide (MGIT960 sau Versatrek), conform criteriilor stabilite de Programul naţional de prevenire, supraveghere şi control al tuberculozei din România:*

***3. Criterii de includere:***

*1. caz nou/retratament de tuberculoză la care antibiograma din cultura iniţială arată rezistenţe de tipul de mai sus (cel puţin la izoniazidă şi rifampicină);*

*2. orice caz de TB MDR care dezvoltă pe parcursul tratamentului reacţii adverse, toleranţă dificilă, adiţionare de rezistenţe astfel încât schema iniţială să nu mai fie eficientă.*

***4. Criterii de excludere:***

*1. refuzul pacientului de a urma tratamentul cu bedaquilină după consiliere şi informare adecvată despre beneficiile şi riscurile tratamentului;*

*2. risc crescut de complicaţii cardiace (modificări pe electrocardiogramă de tip prelungire interval QTc peste 500 ms, istoric personal şi/sau familial de aritmii severe cardiace, boala cardiacă ischemică severă);*

*3. tratament anterior cu bedaquilinum.*

***5. Tratament:***

*Doze: Tratamentul cu Bedaquilinum se iniţiază în doze de 400 mg (4 comprimate de 100 mg) p.o. o dată pe zi în primele 14 zile, apoi 200 mg pe zi (2 comprimate de 100 mg) p.o. în doză unică de trei ori pe săptămână, în zile alternative, timp de 22 săptămâni.*

*Durata: Tratamentul se administrează pe durată de 24 de săptămâni.*

***Monitorizarea tratamentului:***

*Monitorizarea eficienţei tratamentului se face conform recomandărilor Programului naţional de prevenire, supraveghere şi control al tuberculozei pe criterii bacteriologice, clinice, radiologice.*

*Monitorizarea reacţiilor adverse se face prin:*

*- teste hepatice (TGO, TGP) - lunar pe perioada administrării tratamentului;*

*- electrocardiograma se efectuează la începutul tratamentului, apoi la 2, 12 şi 24 săptămâni de la iniţierea tratamentului.*

***Oprirea tratamentului cu Bedaquilinum***

*a) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Bedaquilinum, contrar indicaţiei medicale;*

*b) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bedaquilinum în cazul oricărui eveniment advers sever atribuit bedaquilinei, apărut pe parcursul medicaţiei.*

*Oprirea anticipată a tratamentului cu bedaquilinum va face pacientul neeligibil pentru orice altă iniţiere ulterioară a produsului, existând riscul de dezvoltare a rezistenţei tulpinii de m tuberculosis la bedaquilinum.*

***6. Contraindicaţii***

*Absolute:*

*1. Hipersensibilitate sau alergie severă la bedaquilinum;*

*2. Copii sau persoane sub 18 ani, pentru care nu există studii de siguranţă terapeutică;*

*3. Femei însărcinate şi care alăptează deoarece pot exista riscuri de afectare a fătului/sugarului.*

*Relative:*

*Se va evalua cu atenţie beneficiul asocierii bedaquilinei la pacienţii peste 65 ani, la pacienţi cu afecţiuni hepatice sau renale sau asociere de infecţie HIV/SIDA, întrucât la aceste categorii nu există studii de eficienţă/siguranţă.*

***7. Prescriptori***

*Medicamentul poate fi prescris numai de către cele două Comisii MDR (de tuberculoză multidrog-rezistentă) din cadrul Institutului de Pneumoftiziologie "Prof. Dr. Marius Nasta" şi Spitalului de Pneumoftiziologie Bisericani - judeţul Neamţ după discutarea cazurilor eligibile în cadrul şedinţelor periodice ale acestora; cele două comisii MDR sunt desemnate de Programul naţional de prevenire, supraveghere şi control al tuberculozei pentru analiza cazurilor de multidrog rezistenţă.*

**#M11**

***DCI: BRENTUXIMAB VEDOTIN***

***1. Indicaţii terapeutice***

*1. Tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ 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.*

*2. Tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs), recidivat sau refractor.*

***2. Diagnostic***

*1. 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 Hodkin 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:*

*1. computer tomografie a gâtului, toracelui şi abdomenului (procedură obligatorie);*

*2. tomografie cu emisie de pozitroni de referinţă (PET), pentru stadializare şi evaluarea răspunsului;*

*3. 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;*

*4. hemograma, a proteinei C reactive, a fosfatazei alkaline, lactat dehidrogenazei, enzimelor hepatice şi albuminei, sunt obligatorii;*

*5. testări privind prezenţa virusurilor hepatice B, C şi HIV sunt obligatorii (nivel de evidenţă II - III, grad de recomandare A);*

*6. 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);*

*7. 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;*

*8. chimioterapia şi radioterapia pot afecta permanent fertilitatea, de aceea consilierea în domeniu este necesară pentru pacienţii tineri de ambele sexe înainte de începerea terapiei.*

*2. 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).*

***3. Criterii de includere:***

*1. Limfom Hodkin (LH) care exprimă CD30, 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.*

*2. Limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs).*

***4. Criterii de excludere:***

*1. pacienţii cu leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP);*

*2. pacienţii care prezintă dureri abdominale noi sau agravate (care pot fi sugestive pentru pancreatita acută);*

*3. pacienţii care prezintă simptome pulmonare noi sau care se agravează (de exemplu tuse, dispnee);*

*4. pacienţii care prezintă infecţii grave şi oportuniste;*

*5. pacienţii cu sindrom de liză tumorală (SLT);*

*6. pacienţii cu neuropatie periferică predominant senzorială şi neuropatie motorie periferică;*

*7. pacienţii cu anemie grad 3 sau 4, trombocitopenie, neutropenie prelungită de grad 3 sau 4 (timp de cel puţin o săptămână);*

*8. 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;*

*9. pacienţii cu Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) şi necroliză epidermică toxică (NET);*

*10. pacienţii care au prezentat creşteri ale alanin aminotransferazei (ALT) şi aspartat aminotransferazei (AST);*

*11. pacienţii cu hiperglicemie, cu indice de masă corporală (IMC) ridicat, cu sau fără antecedente de diabet zaharat;*

*12. pacienţii care respectă o dietă cu restricţie de sodiu, deoarece acest medicament conţine maxim 2,1 mmol (sau 47 mg) de sodiu/doză;*

*13. pacienţii care urmează tratament concomitent cu ketoconazol (inhibitor puternic al CYP3A4 şi P-gp);*

*14. pacienţii care urmează tratament concomitent cu rifampicină (inductor enzimatic puternic al CYP3A4);*

*15. pacienţii care iau bleomicină;*

*16. contraindicaţii la Brentuximab vedotin;*

*17. Alergie sau intoleranţă la Brentuximab vedotin*

***5. Tratament:***

***Doze***

***1. Doza iniţială recomandată de Brentuximab vedotin***

*a) Doza recomandată este de 1,8 mg/kg, administrată ca perfuzie intravenoasă timp de 30 de minute o dată la 3 săptămâni.*

*b) 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.*

*c) 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.*

*d) Număr de flacoane necesare = doza totală de brentuximab vedotin (ml) care urmează să fie administrată/volum total per flacon (10 ml/flacon).*

***2. Ajustări ale dozei***

*a) Doza trebuie administrată cu întârziere dacă se manifestă neutropenie în timpul tratamentului:*

*a.1. 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);*

*a.2. 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).*

*b. Dacă se agravează neuropatia senzorială sau motorie periferică în timpul tratamentului:*

*b.1. se continuă cu aceeaşi doză în neuropatie grad 1 (parestezie şi/sau pierderea reflexelor, fără pierderea funcţiei);*

*b.2. 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);*

*b.3. 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***

*a) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Brentuximab vedotin, contrar indicaţiei medicale;*

*b) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Brentuximab vedotin în cazul intoleranţei la tratament sau complianţei foarte scăzute sau progresie în boală (lipsă răspuns);*

*c) întreruperea definitivă dacă se confirmă un diagnostic de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)*

***6. Contraindicaţii***

*- hipersensibilitate la Brentuximab vedotin;*

*- administrarea concomitentă de bleomicină şi brentuximab vedotin determină toxicitate pulmonară.*

***7. Prescriptori***

*Medici din specialitatea hematologie şi oncologie medicală cu aprobarea Comisiei de experţi CNAS pentru implementarea Programului naţional de oncologie - subcomisia de hematologie.*

**#M11**

***DCI: PAZOPANIB***

***I. Indicaţii:***

*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) sarcom de ţesuturi moi (subtipuri selectate), aflat în stadiu avansat;*

*b) tratament anterior chimioterapic pentru această indicaţie sau dovada progresiei în decurs de 12 luni după terapie (neo) adjuvantă;*

*c) vârstă > 18 ani;*

*d) absenţa metastazelor cerebrale;*

*e) hemoglobină >/= 9 g/dl;*

*f) număr absolut neutrofile >/= 1.500/mm3;*

*g) număr de trombocite >/= 100.000/mm3;*

*h) bilirubina </= 1,5 x limita superioară a valorilor normale (LSVN);*

*i) AST şi ALT </= 2,5 x LSVN;*

*j) clearance creatinină >/= 30 ml/min sau concentraţia plasmatică a creatininei </= 1,5 mg/dl;*

*k) valori normale ale TA (< 150/90 mmHg);*

*l) interval QTc normal (< 480 ms);*

*m) 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, bypass 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;*

*g) insuficienţă hepatică severă (definită ca valoarea bilirubinei totale > 3 x LSN indiferent de valoarea ALT).*

***IV. Tratament***

*Doza: 800 mg/zi p.o. (2 comprimate filmate de 400 mg x 1/zi)*

***Criterii de reducere a dozei/întrerupere definitivă a tratamentului:***

*a) TA crescută (întrerupere 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 pneumonitei interstiţiale;*

*e) apariţia ICC;*

*f) apariţia QTc prelungit;*

*g) microangiopatia trombotică - impune întreruperea definitivă a tratamentului;*

*h) creşterea bilirubinei peste LSVN şi/sau FAL peste 2,5 x LSVN.*

*Reducerea dozei se va face conform schemei de mai jos:*

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

*| Valori ale testelor hepatice | Modificarea dozei |*

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

*| Creşterea valorilor serice | Se continuă tratamentul cu pazopanib cu |*

*| ale transaminazelor între 3 | condiţia monitorizării săptămânale a funcţiei |*

*| şi 8 x LSN | hepatice, până când transaminazele revin la |*

*| | valori de gradul I sau la valorile iniţiale. |*

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

*| Creşterea valorilor serice | Se întrerupe tratamentul cu pazopanib până |*

*| ale transaminazelor > 8 x LSN| 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. |*

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

*| Creşterea valorilor serice | Se întrerupe definitiv tratamentul cu |*

*| ale transaminazelor > 3 x LSN| pazopanib. Pacienţii trebuie monitorizaţi până|*

*| concomitent cu creşterea | când revin la valori de gradul I sau la |*

*| bilirubinemiei > 2 x LSN | 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. |*

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

***Durata tratamentului:*** *până la progresia bolii sau apariţia toxicităţilor ce depăşesc beneficiul terapeutic*

***V. Monitorizarea tratamentului:*** *se va monitoriza imagistic progresia bolii la 3 luni, precum şi toxicitatea hepatică (AST, ALT, bilirubină), TA şi EKG (interval QTc). 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.*

***VI. Prescriptori:*** *Iniţierea se face de către medicii din specialităţile oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.*

**#M11**

***DCI: CRIZOTINIBUM***

***I. Indicaţii***

*Tratamentul pacienţilor adulţi 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;*

*- probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă:*

*• Hb >/= 9 g/dl, leucocite >/= 3.000/mm3, neutrofile >/= 1500/mm3, trombocite >/= 100.000 mm3;*

*• probe hepatice: bilirubină totală </= 1,5 ori valoarea-limită superioară a normalului (LSN), transaminaze (AST/SGOT, ALT/SGPT) şi fosfatază alcalină < 3 ori LSN pentru pacienţii fără metastaze hepatice; transaminaze (AST/SGOT, ALT/SGPT) şi fosfatază alcalină < 5 ori LSN dacă există metastaze hepatice;*

*• probe renale: 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 impune pentru toxicităţile hematologice şi nonhematologice. Se pot utiliza 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, o dată la 3 luni.*

*- 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:***

*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: 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 (prezenta);*

*- evaluarea extensiei bolii locale, regionale şi la distanţă (imagistică 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 cardiace;*

*- pacientă însărcinată sau care alăptează;*

*- alergie la excipienţii Dabrafenib*

***IV. Tratament***

***Evaluare preterapeutică:***

*- hemoleucogramă cu formulă, biochimie, ionogramă (sodemie, potasemie, cloremie, calcemie, magnezemie), ECG (QTc);*

*- evaluare imagistică pentru certificarea stadiilor IIIC şi IV (CT de regiune toracică nativ + substanţă de contrast şi CT abdomen nativ + substanţă 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).*

*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 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) v4.0*

***V. Monitorizarea tratamentului:***

*- hemoleucogramă cu formulă, ionogramă (sodemie, potasemie, cloremie, calcemie, magnezemie), fosfatază alcalină înaintea fiecărui ciclu lunar de tratament;*

*- ECG (QTc) (după primele 12 săptămâni de tratament şi apoi din 12 în 12 săptămâni);*

*- consult dermatologic în săptămâna 8 de tratament (pentru depistarea unui nou melanom sau al altor forme de cancer cutanat) şi ulterior control din 12 în 12 săptămâni;*

*- examen imagistic la 6 luni - CT de regiune toracică nativ + substanţă de contrast şi CT abdomen nativ + substanţă de contrast*

***VI. Criterii de întrerupere a tratamentului***

*- decesul pacientului;*

*- progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice);*

*- toxicităţi inacceptabile*

***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: ABIRATERONUM***

***I. Indicaţia terapeutică***

*În asociere cu prednison sau prednisolon în tratamentul neoplasmului de prostată metastatic rezistent la castrare, la bărbaţii adulţi a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei scheme chimioterapeutice pe bază de docetaxel*

***II. Criterii de includere în tratament***

*- adenocarcinom metastatic al prostatei, confirmat histopatologic;*

*- tratament anterior cu docetaxel pentru această indicaţie;*

*- boală progresivă în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel, definită astfel:*

*• criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creşteri consecutive ale valorii PSA şi/sau*

*• 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***

*- 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.*

*- O doză omisă nu se reia, tratamentul continuă în ziua următoare, cu doza uzuală zilnică.*

*- Întreruperea corticoterapiei trebuie efectuată lent, scăzând doza progresiv.*

*- 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)*

*La fiecare 2 săptămâni:*

*- transaminazele serice - în primele 3 luni de tratament*

*Lunar:*

*- transaminaze serice (începând cu luna 4);*

*- tensiunea arterială;*

*- potasemia serică (ionogramă serică);*

*- evaluarea retenţiei hidrosaline (efect secundar de tip mineralocorticoid);*

*- glicemia serică*

*La fiecare 3 luni:*

*- 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)*

*La fiecare 6 luni:*

*- Scintigrafie osoasă*

***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, la scintigrafia efectuată la 6 luni de la iniţierea tratamentului cu abirateronum;*

*• 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;*

*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 \*.*

**#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.

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