

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

pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin [Hotărârea Guvernului nr. 720/2008](#)

*Text în vigoare începând cu data de 1 iulie 2014*

### **Act de bază**

**#B:** *Ordinul ministrului sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008*

### **Acte modificatoare**

**#M1:** *Ordinul ministrului sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1745/780/2008*

**#M2:** *Ordinul ministrului sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1941/872/2008*

**#M3:** *Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 461/477/2010*

**#M4:** *Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 423/118/2012*

**#M5:** *Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 961/536/2013*

**#M6:** *Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 361/238/2014*

**#M7:** *Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 773/484/2014*

*Modificările și completările efectuate prin actele normative enumerate mai sus sunt scrise cu font italic. În fața 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 Direcției generale politici, strategii și managementul calității în sănătate din cadrul Ministerului Sănătății Publice nr. E.N. 7.547 din 11 iulie 2008 și al directorului general al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. D.G. 2.004 din 11 iulie 2008,

având în vedere prevederile:

- [art. 406](#) alin. (1) lit. g) și [art. 243](#) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, cu modificările și completările ulterioare;

- [art. 4](#) din Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate;

în temeiul [art. 281](#) alin. (2) din Legea nr. 95/2006, cu modificările și completările ulterioare, al [art. 7](#) alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. 862/2006\*) privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății Publice, cu modificările și completările ulterioare, și al [art. 17](#) alin. (5) din Statutul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 972/2006, cu modificările și completările ulterioare,

**ministrul sănătății publice și președintele Casei Naționale 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 internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin [Hotărârea Guvernului nr. 720/2008](#), denumite în continuare protocoale terapeutice, prevăzute în [anexele nr. 1 și 2](#), care fac parte integrantă din prezentul ordin.

## ART. 2

(1) În înțelesul prezentului ordin, termenii și noțiunile folosite au următoarele semnificații:

- a) prescriere limitată - prescrierea medicamentelor în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate este limitată la indicația/indicațiile medicală/medicale prevăzută/prevăzute în protocoalele terapeutice;
- b) cod de restricție - cod unic atribuit unei prescrieri limitate. Modalitatea de implementare a codurilor de restricție se va stabili prin ordin al ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate.

(2) Condițiile privind prescrierile limitate ale medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin [Hotărârea Guvernului nr. 720/2008](#), și codurile de restricție ale acestora sunt prevăzute în [anexa nr. 2](#).

## ART. 3

(1) Protocoalele terapeutice constituie baza de prescriere și monitorizare a medicamentelor care se acordă asiguraților pe bază de prescripție medicală eliberată de medicii care sunt în relație contractuală cu casele de asigurări de sănătate.

(2) Respectarea schemelor terapeutice stabilite conform protocoalelor terapeutice prevăzute în [anexele nr. 1 și 2](#) este obligatorie pentru medicii aflați în relație contractuală cu casele de asigurări de sănătate.

## #M2

(3) Până la data de 31 decembrie 2008, medicii aflați în relație contractuală cu casele de asigurări de sănătate au obligația de a proceda la evaluarea bolnavilor pe care îi au în evidență, în vederea adaptării schemelor terapeutice în conformitate cu prevederile prezentului ordin.

## #B

## ART. 4

Inițierea și continuarea tratamentului specific unei afecțiuni de către medicii aflați în relație contractuală cu casele de asigurări de sănătate se realizează cu respectarea prevederilor fiecărui protocol terapeutic.

## #M6

## ART. 5

*Prescrierea, eliberarea și decontarea medicamentelor corespunzătoare denumirilor comune internaționale prevăzute în [Lista](#) cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin [Hotărârea Guvernului nr. 720/2008](#), cu modificările și completările ulterioare, în baza protocoalelor terapeutice, se realizează după cum urmează:*

a) *în conformitate cu prevederile Contractului-cadru privind condițiile acordării asistenței medicale în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate, aprobat prin hotărâre a Guvernului, și ale Normelor metodologice de aplicare a Contractului-cadru privind condițiile acordării asistenței medicale în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate, aprobate prin ordin al ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, pentru denumirile comune internaționale cuprinse în lista menționată mai sus, notate cu (\*\*) și (\*\*\*) în sublista A, (\*\*), (\*\*\*) și (\*\*\*\*) în sublista B, (\*\*), (\*\*\*) și (\*\*\*\*) în [secțiunea C1](#) a sublistei C și (\*\*) în [secțiunea C3](#) a sublistei C;*

b) *în conformitate cu prevederile Hotărârii Guvernului pentru aprobarea programelor naționale de sănătate și ale Normelor tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate, aprobate prin ordin al ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, pentru denumirile comune internaționale cuprinse în lista menționată mai sus, notate cu (\*\*), (\*\*\*) și (\*\*\*\*) în [secțiunea C2](#) a sublistei C.*

## #B

## ART. 6

Procoloale terapeutice vor fi revizuite periodic.

ART. 7

Direcțiile de specialitate ale Ministerului Sănătății Publice, Casa Națională de Asigurări de Sănătate, autoritățile de sănătate publică, casele de asigurări de sănătate și 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 PROTOCOL	TIP	DENUMIRE
1.	1	A001E	DCI	ORLISTATUM
1.	2	A002C	DCI	PALONOSETRONUM
1.	3	A003E	DCI	SIBUTRAMINUM
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	COMBINAȚII (PIOGLITAZONUM + METFORMIN)
1.	21	A026E	DCI	COMBINAȚII (ROSIGLITAZONUM + METFORMIN)
1.	22	A027E	DCI	COMBINAȚII (ROSIGLITAZONUM + GLIMEPIRIDUM)
1.	23	A028E	DCI	EXENATIDUM
1.	24	A029E	DCI	INSULINUM LISPRO
1.	25	A030Q	DCI	ALGLUCOSIDASUM ALFA
1.	26	A031E	DCI	RIMONABANTUM
1.	27	AE01E		PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN DIABETUL ZAHARAT

1.	28	B008D		PROTOCOL PENTRU PROFILAXIA ȘI 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 PREVENȚIA SECUNDARĂ DUPĂ AVC ISCHEMICE
1.	33	B011N	DCI	DARBEPOETINUM ALFA
1.	34	B013K		MEDICAȚIA 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 INSUFICIENȚA CARDIACĂ
1.	45	C008N	DCI	IRBESARTANUM
1.	46	CE01E		PROTOCOL DE PRESCRIERE A MEDICAMENTELOR HIPOLIPEMIANTE

#### #M7

1.	47	CI01I	DCI	SILDENAFILUM, BOSENTANUM, AMBRISANTANUM
----	----	-------	-----	---

#### #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
<b>#M3</b>				
1.	62	H005E	DCI	PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ACROMEGALIE ȘI GIGANTISM
1.	63	H006C	DCI	PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU TUMORILE NEUROENDOCRINE
1.	64	***	Abrogată	
<b>#M6</b>				
1.	65	***	Abrogată	
<b>#M3</b>				
1.	66	***	Abrogată	
<b>#B</b>				
1.	67	H011Q	DCI	SOMATROPINUM
<b>#M3</b>				
1.	68	***	Abrogată	
<b>#B</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
<b>#M6</b>				
1.	86	***	Abrogată	
<b>#B</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
1.	91	L024C	DCI	ALEMTUZUMABUM
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
<b>#M3</b>				
/	1.	/104	/ L039M	/ DCI/ <i>PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ</i>
/	/	/	/	/ <i>PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI</i>
/	/	/	/	/ <i>****ETANERCEPTUM</i>
/	/	/	/	/
<b>#B</b>				
1.	105	L040M		PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTRITA PSORIAZICĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI ****INFLIXIMABUM, ****ADALIMUMABUM, ****ETANERCEPTUM
<b>#M3</b>				
/	1.	/106	/ L041M	/ DCI/ <i>PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN SPONDILITA ANCHILOZANTĂ -</i>
/	/	/	/	/ <i>AGENȚI BIOLOGICI ****INFLIXIMABUM, ****ADALIMUMABUM,</i>
/	/	/	/	/ <i>****ETANERCEPTUM</i>
/	/	/	/	/
<b>#B</b>				
1.	107	L042C	DCI	SUNITINIBUM
<b>#M3</b>				
/	1.	/108	/ L043M	/ DCI/ <i>PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ</i>
/	/	/	/	/ <i>PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI</i>
/	/	/	/	/ <i>****INFLIXIMABUM, ****ADALIMUMABUM,</i>
/	/	/	/	/ <i>****ETANERCEPTUM, ****RITUXIMABUM</i>
/	/	/	/	/
<b>#B</b>				
1.	109	L044L		PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN PSORIAZIS - AGENȚI 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 VIRALĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHB
----	-----	-------	-----	---

1.	117	LB02B	DCI	HEPATITĂ CRONICĂ ȘI 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; COMBINAȚII (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	ARIPIPIRAZOLUM
----	-----	-------	-----	----------------

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 COMBINAȚII CU POLIPEPTIDE

#### #M4

1.	154	R001E	DCI	ERDOSTEINUM
----	-----	-------	-----	-------------

#### #M5

1.	155	H006E		PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL COPIILOR CU DEFICIT DE HORMON DE CREȘTERE
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

## #CIN

### NOTE:

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

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

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

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

5. 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 ȘI ALEGEREA SCHEMEI TERAPEUTICE PENTRU PACIENȚII CU OBEZITATE

Obezitatea este cea mai frecventă tulburare de nutriție ce afectează copiii, adolescenții și adulții, indiferent de sex, rasă sau stare socio-economică. Este o epidemie globală, cu o prevalență în continuă creștere, România ocupând locul 3 printre țările 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 prevalența sa la toate categoriile de vârstă, ci și prin implicațiile socio-economice și mai ales prin comorbiditățile asociate care cresc riscul relativ al mortalității la 1,5 - 2,7: diabetul zaharat, dislipidemia, complicațiile cardiovasculare, cancerul.

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

În consecință, reducerea aportului energetic prin modificarea dietei, schimbarea comportamentului alimentar reprezintă alături de creșterea activității fizice mijloace eficiente de reducere a excesului ponderal.

Orlistatul acționează prin inhibarea specifică și de lungă durată a lipazelor gastrointestinale, scăzând astfel absorbția lipidelor cu cea 30%.

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

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

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

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

### **1. Categoriile de pacienți cu vârste cuprinse între 18 și 26 ani eligibili pentru tratamentul cu orlistat**

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

A. Au un indice de masă corporală (IMC)  $\geq 30$  Kg/mp cu prezența a cel puțin uneia din următoarele comorbidități: diabet zaharat tip II, dislipidemie, boală coronariană ischemică, HTA controlată terapeutic, steatoză hepatică, steato-hepatită, apnee de somn, artroze, osteoartrite, hipercorticism reactiv, tulburare gonadică; medicația se va administra acestor pacienți doar dacă nu au contraindicații de tratament cu orlistat.

B. Au un IMC  $\geq 35$  Kg/mp, cu sau fără comorbidități asociate, dacă nu au contraindicațiile tratamentului cu orlistat.

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

C. Tratamentul trebuie inițiat numai după excluderea disfuncțiilor endocrinologice: tiroidiene, suprarenale sau hipotalamice tumorale.

D. Nu se vor exclude de la tratament pacienții care iau medicație specifică pentru comorbiditățile asociate.

E. Se vor exclude de la terapia cu orlistat pacienții cu afectare renală, hepatică sau colestatică (de altă etiologie decât cea steatozică), gastrointestinală (sindroame de malabsorbție) sau pulmonară (cu excepția astmului bronșic sau a apneei de somn).

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

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

A. Caracteristici antropometrice și date clinice generale:

a. Vârstă

b. Dovada includerii într-un program de învățământ și dovada nerealizării de venituri

b. Măsurare talie, greutate corporală, circumferința abdominală, circumferința șoldului și raportul talie/șold.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea:

- etapelor și ritmului de creștere în greutate;

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

- antecedentelor fiziologice și patologice;

- apariției și evoluției comorbidităților asociate.

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

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

- EKG, consult cardiologie;
- Dozări hormonale: TSH, free T4, catecolamine plasmatice sau metaboliții lor la pacienții cu HTA controlată terapeutic, cortizol plasmatic, LH, FSH, PRL la femeile cu dereglările ciclului menstrual, testosteron plasmatic și prolactină la bărbați;
- Ecografie utero-ovariană la femeile cu dereglări ale ciclului menstrual.

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

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de vârstă, IMC, topografia țesutului adipos și prezența complicațiilor specifice obezității (metabolice, cardio-vasculare, respiratorii, endocrine, osteo-articulare) documentate:

1. IMC  $\geq$  30 Kg/mp cu **mai mult de o** comorbiditate asociată;
2. IMC  $\geq$  35 Kg/mp cu **o** comorbiditate asociată;
3. IMC  $\geq$  40 Kg/mp cu sau fără comorbidități asociate;
4. Topografia abdominală a țesutului adipos (raport talie/șold  $>$  1 la bărbat și 0,8 la femeie), topografie asociată cu un risc crescut de complicații metabolice și cardio-vasculare;
5. Probleme psihologice privind stima de sine și integrarea socială (consult psihologic de specialitate).

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

Terapia cu Orlistat se administrează pacienților 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 și aparținătorii asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor necesare pentru monitorizarea tratamentului.

Terapia cu orlistat se va asocia obligatoriu cu terapia standard - dietă, modificarea comportamentului alimentar și creșterea activității 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 conține lipide, doza de orlistat poate fi omisă.

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

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

## **IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU ORLISTAT (XENICAL)**

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților 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 apariției reacțiilor adverse. Evaluările vor cuprinde caracteristicile antropometrice (greutate corporală, circumferința talie, circumferința șolduri, raport talie/șold), glicemia bazală, testul oral de toleranță la glucoză sau hemoglobina glicozilată la pacienții diabetici, colesterolul total, HDL-colesterolul, LDL-colesterolul, trigliceridele serice, TGO, TGP, EKG, consultul cardiologie. Dozările hormonale și ecografia utero-ovariană vor fi repetate numai dacă evaluarea inițială 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 și cu minim 10% după 6 luni de tratament.
- Ameliorarea parametrilor metabolici: diabet zaharat, dislipidemie
- Controlul optim al complicațiilor cardio-respiratorii sau ortopedice

### **3. Criterii de ineficiență terapeutică (necesită reevaluarea complianței la tratamentul medicamentos și la modificarea stilului de viață)**

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

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

La inițierea terapiei cu orlistat avizul de principiu al comisiei de la nivelul Casei Județene 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 și 6 luni, iar la sfârșitul primului an de tratament evaluările de la 9 luni și 12 luni.

B. Dacă medicul evaluator constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu orlistat, ineficiența acestuia (punctul IV.3) sau lipsa de complianță 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 PACIENȚILOR CU OBEZITATE**

1. Pacienții care au contraindicație la tratamentul cu orlistat:
  - afectare renală;
  - afectare hepatică sau colestatică (de altă etiologie decât cea steatozică);
  - afectare gastrointestinală (sindroame de malabsorbție);
  - afectare pulmonară (cu excepția astmului bronșic sau a apneei de somn).
  - pacientele însărcinate sau care alăptează.
2. Pacienți care nu întrunesc nici unul din criteriile de eficiență terapeutică de la punctul IV.2
3. Apariția reacțiilor adverse sau contraindicațiilor la tratamentul cu orlistat documentate
4. Apariția sarcinii în cursul tratamentului
5. Complianță scăzută la tratament și monitorizare
6. Încheierea a 12 luni de tratament.

## **CRITERIILE DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC ȘI ALEGEREA SCHEMEI TERAPEUTICE PENTRU PACIENȚII CU OBEZITATE TRATAȚI CU ORLISTATUM, CU VÂRSTA CUPRINSĂ ÎNTRE 12 ȘI 18 ANI**

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

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

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

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

### **1. Categoriile de pacienți - 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)  $\geq 5$  unități peste percentila 95 sau un IMC  $\geq 3$  unități peste percentila 95 dar cu comorbidități semnificative persistente în pofida terapiei standard (dietă și activitate fizică): diabet zaharat sau intoleranță la glucoza, dislipidemie, hipertensiune arterială, steatoză, apnee de somn, complicații ortopedice.

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

C. Tratamentul trebuie inițiat numai după excluderea disfuncțiilor endocrinologice: tiroidiene, suprarenale sau hipotalamice tumorale.

D. Nu se vor exclude de la tratament pacienții care iau medicație specifică pentru comorbiditățile asociate.

E. Nu se va asocia terapia cu orlistat la altă medicație utilizată pentru controlul obezității.

F. Se vor exclude de la terapia cu orlistat pacienții cu afectare renală, hepatică sau colestatică (de altă etiologie decât cea steatozică), gastrointestinală (sindroame de malabsorbție) sau pulmonară (cu excepția astmului bronșic sau a apneei de somn).

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

H. Tratamentul trebuie început la indicația și sub supravegherea unor medici specialiști cu experiență în prescrierea orlistatului la această grupă de vârstă.

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

A. Caracteristici antropometrice și date clinice generale:

a. Vârstă

b. Măsurare talie, greutate corporală, circumferință abdominală

c. Calcularea indicelui de masă corporală (IMC) și înscrierea acestuia pe nomogramele de creștere

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

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea eventualei terapii urmate (terapie standard comportamentală - dietă și activitate fizică sau terapie medicamentoasă), a complicațiilor (susținute prin documente anexate), a contraindicațiilor terapeutice (susținute prin documente anexate).

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

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

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

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

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de:

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

B. Prezența comorbidităților sau a complicațiilor:

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

2. coexistența 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 infecțioasă negativi);

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

5. existența apneei de somn;

6. probleme ortopedice;

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

C. Dorința pacienților de a urma tratamentul medicamentos (documentată în scris de el însuși și de aparținători),

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

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

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

Tratamentul trebuie început la indicația și sub supravegherea unor medici specialiști cu experiență în prescrierea orlistatului la această grupă de vârstă (diabetologi, nutriționiști, pediatri, endocrinologi).

Medicul curant este obligat să informeze pacientul și aparținătorii asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor necesare pentru monitorizarea tratamentului.

Terapia cu orlistat se va asocia obligatoriu cu terapia standard - dietă și 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 conține lipide, doza de orlistat trebuie omisă.

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

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

#### **IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN TRATAMENT CU ORLISTAT (XENICAL)**

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților în tratament cu orlistat vor fi efectuate de un **medic specialist endocrinolog, diabetolog - nutriționist sau pediatru**, numiți 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 apariției reacțiilor adverse

##### **2. Criterii de eficacitate terapeutică:**

Criterii de control terapeutic optim:

- Scădere ponderală cu minim 5% după 3 luni de tratament și cu minim 10% după 6 luni de tratament.
- Revenirea la normal a parametrilor metabolici
- Controlul optim al complicațiilor cardio-respiratorii sau ortopedice

##### **3. Criterii de ineficiență terapeutică (necesită reevaluarea complianței la tratamentul medicamentos și la modificarea stilului de viață)**

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

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

La inițierea 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 apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu orlistat, ineficiența acestuia (punctul IV.3) sau lipsa de complianță 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 PACIENȚILOR - COPII CU OBEZITATE**

- Pacienți care nu întrunesc nici unul din criteriile de eficiență terapeutică de la punctul IV.2
- Apariția reacțiilor adverse sau contraindicațiilor la tratamentul cu orlistat documentate
- Apariția sarcinii la adolescente
- Complianță scăzută la tratament și monitorizare
- În mod uzual tratamentul nu trebuie continuat mai mult de 12 luni.

#### **COMISIA DE DIABET ȘI ENDOCRINOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII PUBLICE**

##### **DCI: PALONOSETRONUM**

I. Definiția afecțiunii: EMESIS indus de chimioterapie: simptome acute de greață și vărsătură asociate chimioterapiei înalt și moderat emetogene

II. Stadializarea afecțiunii:

EMESIS-UL

- Anticipator (înainte de instituirea chimioterapiei)
- Acut (apărut în primele 24 h postchimioterapie)
- Cu debut tardiv (apărut între 24 h și 120 h postchimioterapie)

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

- vârstă: peste 18 ani

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

IV. Tratament (doze, condițiile 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 chimioterapiei

- nu este necesară ajustarea sau scăderea dozelor

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

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

- parametrii clinici:

• răspuns complet (fără emeză și fără medicație de urgență)

• control complet (răspuns complet și nu mai mult de greutate ușoară)

• fără greață (conform Scala Likert)

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

- periodicitate: respectă periodicitatea chimioterapiei instituite

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacții adverse severe

- Comorbidități - nu este cazul

- Non-responder: nu există criterii de excludere/renunțare la medicație antiemetică la pacienții care prezintă emeză refractară la tratament și necesită medicație de urgență

- Non-compliant - nu se aplică

VII. Reluare tratament (condiții) - NA

VIII. Prescriptori: Medici din specialitățile oncologie medicală și oncologie hematologică

## DCI: SIBUTRAMINUM

### CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC ȘI ALEGEREA SCHEMEI TERAPEUTICE PENTRU PACIENȚII CU OBEZITATE

**Obezitatea** este cea mai frecventă tulburare de nutriție ce afectează copiii, adolescenții și adulții, indiferent de sex, rasă sau stare socioeconomică. Este o epidemie globală, cu o prevalență în continuă creștere, România ocupând locul trei între țările europene. În lume se estimează ca 1,1 miliarde de persoane sunt hiperponderale, din care 312 milioane sunt obeze.

Obezitatea reprezintă o problemă de sănătate publică, nu numai prin prevalența la toate categoriile de vârstă, ci și prin implicațiile socioeconomice și mai ales prin comorbiditățile asociate care cresc riscul relativ al mortalității la 1,5 - 2,7: diabetul zaharat tip 2, dislipidemie, complicațiile cardiovasculare, cancerul.

Obezitatea este o boală multifactorială caracterizată printr-un dezechilibru între aportul de energie și consumul de energie al organismului. În consecință, reducerea aportului energetic prin modificarea dietei, schimbarea comportamentului alimentar reprezintă mijloace eficiente de reducere a excesului ponderal.

Sibutramina reduce aportul alimentar prin acțiune la nivelul sistemului nervos central, cu favorizarea senzației de sațietate și în mai mică măsură crește rata metabolismului de repaus, amplificând scăderea ponderală asociată schimbării stilului de viață, permițând un control mai eficient al comorbidităților asociate și în același timp favorizând, după utilizarea timp de minim 6 luni, menținerea pe termen lung a noii greutăți.

Sibutramina nu creează dependență, efectele adverse ușoare și tranzitorii fiind previzibile și bine cunoscute din farmacologia medicamentului.

## I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU SIBUTRAMINĂ

### 1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu sibutraminum

A. IMC  $\geq$  30 cu prezența a cel puțin uneia din următoarele comorbidități: diabet zaharat tip 2, dislipidemie, boala coronariană ischemică, HTA controlată terapeutic, steatoza hepatică, steatohepatita, apnee de somn, hiperkorticism reactiv, tulburări gonadice, artroze, osteoartrita, dacă nu au contraindicații pentru tratament cu Sibutraminum.

B. IMC  $\geq$  35, cu sau fără comorbidități asociate, dacă nu au contraindicații pentru tratament cu Sibutraminum

C. Eșecul reducerii greutateii cu minim 3% și/sau îmbunătățirea parametrilor metabolici după 12 săptămâni de dietă și activitate fizică.

D. Pacienți cu vârsta cuprinsă între 18 - 65 de ani.

## **2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu sibutramină (evaluări nu mai vechi de 8 săptămâni):**

A. Caracteristici antropometrice și date clinice generale:

a. Vârsta

b. Dovada includerii într-un program de învățământ și dovada nerealizării de venituri

c. Greutatea corporală, circumferința taliei, circumferința șoldului, raport talie/șold.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea etapelor și ritmului de creștere în greutate, rezultatele eventualei terapii urmate (terapie standard comportamentală - dietă și activitate fizică sau terapie medicamentoasă), antecedentele fiziologice și patologice (aparitia și evoluția comorbidităților asociate).

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

- Biochimie generală: glicemie bazală, test oral de toleranță la glucoză sau hemoglobina glicozilată la pacienții cu diabet zaharat, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, trigliceride, uree, creatinina, NA, K la pacienții cu HTA controlată terapeutic, ALT, AST, markeri de hepatită virală la pacienții cu valori crescute ale ALT, AST.

- EKG, consult cardiologic

- Dozări hormonale: TSH, FT4, catecolamine plasmatice sau metaboliți la pacienții cu HTA controlată terapeutic, cortizol plasmatic, LH, FSH, PRL la femeile cu dereglări ale ciclului menstrual, Testosteron plasmatic și PRL la bărbați.

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

## **II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL DE TRATAMENT CU SIBUTRAMINUM**

Pacienții vor fi prioritizați în funcție de vârstă, IMC, topografia țesutului adipos și prezența complicațiilor specifice obezității (metabolice, cardiovasculare, respiratorii, endocrine, osteo-articulare) documentate:

1. IMC  $\geq$  30 cu mai mult de o comorbiditate asociată

2. IMC  $\geq$  35 cu o comorbiditate asociată

3. IMC  $\geq$  40, cu sau fără comorbidități asociate

4. Topografia abdominală a țesutului adipos (raport talie/șold  $>$  1 la bărbat și  $>$  0,8 la femeie), topografie asociată cu un risc crescut de complicații metabolice și cardiovasculare.

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

## **III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU OBEZITATE ÎN TRATAMENT CU SIBUTRAMINUM**

Terapia cu Sibutramina gratuit se prescrie pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic expuse la punctul 1.1. de către medicul specialist endocrinolog sau diabetolog, concomitent cu un plan de modificare a dietei, schimbare a comportamentului alimentar și creșterea activității fizice.

Inițierea și menținerea unei diete cu conținut energetic redus și compoziție corespunzătoare a macronutrienților, schimbarea durabilă a obiceiurilor și obișnuințelor alimentare, schimbarea stilului de viață privind orarul meselor și activitatea fizică sunt elemente esențiale nu numai pentru scăderea în



greutate, ci și pentru menținerea greutateii corporale pe termen lung, după întreruperea tratamentului cu Sibutraminum.

Doza inițială este de 10 mg de sibutramină o dată pe zi. În condiții de eficiență scăzute la această doză (definită ca pierdere în greutate mai mică de 2 Kg în 4 săptămâni), doza poate fi crescută la 15 mg o dată pe zi.

#### **IV. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU SIBUTRAMINA**

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților din programul terapeutic cu Sibutraminum 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. În primele 3 luni de tratament trebuie măsurată tensiunea arterială și frecvența cardiacă la fiecare 2 săptămâni. Între luna a 4-a și a 6-a de tratament acești parametri trebuie verificați lunar, apoi, în următoarele 6 luni de tratament, la fiecare 3 luni.

B. După prima luna de tratament se evaluează scăderea în greutate pentru stabilirea dozei eficiente de tratament. În caz de ineficiență terapeutică se crește doza de Sibutraminum la 15 mg pe zi (vezi punctul IV.2.)

C. Evaluările privind îndeplinirea criteriilor de eficacitate terapeutică a dozei stabilite la evaluarea de 1 lună se fac la 3 luni, 6 luni și 12 luni.

Evaluările de la 3, 6 și 12 luni vor cuprinde caracteristicile antropometrice (greutatea corporală, circumferința taliei, circumferința șoldurilor, raportul talie/șold), glicemia bazală, testul oral de toleranță la glucoză sau hemoglobina glicozilată la pacienții diabetici, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, trigliceride, AST, ALT, EKG, consult cardiologic. Dozările hormonale și ecografia utero-ovariană vor fi repetate numai dacă evaluarea inițială pentru includerea în Programul terapeutic au fost modificate.

##### **2. Criterii de eficacitate terapeutică:**

A. Criterii de control terapeutic optim:

- Scăderea în greutate minim 2 Kg în prima lună de tratament cu Sibutraminum 10 mg
- Scăderea în greutate cu minim 5% la fiecare 3 luni de tratament cu Sibutraminum în doza stabilită la evaluarea după prima lună
- Ameliorarea comorbidităților asociate: diabet zaharat, dislipidemie
- Controlul optim al complicațiilor cardio-respiratorii sau ortopedice.

##### **3. Criterii de ineficiență terapeutică:**

- Lipsa scăderii ponderale sau scădere ponderală insuficientă (vezi punctul IV.2.)
- Evoluția complicațiilor.

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

La inițierea terapiei cu Sibutraminum avizul de principiu al Comisiei de la nivelul Casei Județene de Asigurări de Sănătate (CJAS) va fi dat pentru 1 an de tratament cu doză de 10 mg Sibutraminum zilnic.

A. Dacă medicul evaluator constată după evaluarea de 1 lună necesitatea creșterii dozei de Sibutraminum la 15 mg pe zi, el are obligația de a transmite imediat documentația justificatoare către CJAS care, după analiza acestora, va emite sau nu decizia de modificare a schemei terapeutice. Până la obținerea aprobării CJAS pacientul va rămâne pe schema anterioară de tratament.

B. Medicul evaluator este obligat să trimită CJAS pentru informare după primele 6 luni de tratament evaluările pacientului de la 1 lună, 3 luni și 6 luni, iar la sfârșitul anului de tratament evaluările de la 9 luni și 12 luni.

C. Dacă medicul evaluator constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu Sibutraminum, ineficiența acestuia (punctul IV.3) sau lipsa de compliantă a pacientului la terapie/monitorizare, va transmite imediat comisiei CJAS decizia de întrerupere a terapiei.

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

## V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) DIN PROGRAMUL DE TRATAMENT CU SIBUTRAMINUM A PACIENȚILOR TINERI CU VÂRSTE CUPRINSE ÎNTRE 18 - 65 ANI

1. Pacienții care au contraindicații pentru tratamentul cu Sibutraminum:

- Obezitatea de cauză tumorală hipotalamică
  - Tulburări majore de alimentare în antecedente (anorexia nervoasă sau bulimia nervoasă)
  - Boli psihice majore: depresia, tendința la suicid, sindrom maniaco-depresiv, sindrom discordant
  - Sindromul Gilles de la Tourette
  - HTA necontrolată terapeutic (TA > 145/90 mm Hg)
  - Tulburări de ritm (tahicardie, aritmie extrasistolică)
  - Afecțiuni ocluzive ale arterelor periferice
  - AVC ischemic sau cerebral
  - Valvulopatii severe
  - Hipertiroidie
  - Feocromocitom sau alte tumori secretante de catecolamine
  - Insuficiența hepatică severă
  - Insuficiența renală severă
  - Glaucom cu unghi închis
  - Dependența de droguri, alcool sau medicamente în antecedente
  - Administrare concomitentă de inhibitori de MAO, antidepressive din grupa inhibitorilor selectivi ai recaptării de serotonină, antipsihotice, triptofan, simpatomimetice, ketoconazol, itraconazol, ciclosporină
  - Hiperplazie, adenom de prostată cu reziduu vizical postmijcțional
  - Sarcină și alăptare
  - Intoleranță la lactoză
2. Pacienții care nu îndeplinesc criteriile de eficiență terapeutică de la punctul IV.2.
3. Apariția reacțiilor adverse
4. Apariția sarcinii
5. Complanța scăzută la tratament și monitorizare.

### DCI: ONDASETRONUM, GRANISETRONUM

#### GREAȚA

**Definiție:** senzația neplăcută a nevoii de a vomita, adesea însoțită de simptome autonome, ex: paloare, transpirație rece, salivație, tahicardie, diaree.

#### VOMA

**Definiție:** expulzarea forțată a conținutului gastric prin gură.

1. Evaluați greața/vărsăturile - care sunt cele mai probabile cauze?
2. Tratați potențialele cauze reversibile/factori ce pot agrava greața ex. constipație severă, durere severă, infecție, tuse, hipercalcemie, anxietatea, candidoza, medicamente (AINS, AIS, Morfina) etc.
3. Prescrieți cel mai potrivit antiemetic - de prima linie pentru fiecare situație în parte.
4. Prescrieți medicație regulat și "la nevoie".
5. Dacă greața persistă/vărsăturile sunt frecvente - prescrieți SC (pe fluturaș/seringă automată) sau PR.
6. Nu schimbați calea de administrare până când greața nu dispare.
7. Evaluați regulat răspunsul la antiemetic.
8. Optimizați doza de antiemetic. Dacă aveți un beneficiu mic/nu aveți beneficiu după 24 - 48 h, reevaluați posibilele cauze ale senzației de greață.

Ați găsit cauza reală?

|  
v

Dacă NU - schimbați pe un antiemetic alternativ.

|  
v

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

**NOTĂ:**

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

CAUZA	Medicament I alegere	Medicament a II-a alegere
Medicamentos indusă (opioide, antibiotice, anticonvulsivante, digitalice, teofiline, estrogeni etc.)	Haloperidol 1.5 mg - 3 mg seara/bd. sau 2.5 - 5 mg/24 h SA  Metoclopramid 10 - 20 mg tds.po/sc	Levomepromazina 6,25 - 25 mg po/sc seara
Chimioterapie	Ondasetron 8 mg bd/tds./po Granisetron 1 - 2 mg po.sc/zi Haloperidol 1.5 - 3 mg bd.	Metoclopramid 10 - 20 mg. tds po/sc sau 30 - 60 mg/24 h SA.
Radioterapie	Ondasetron 8 mg bd/tds./po sau Dexametazona 16 mg/zi po/sc od/bd	Haloperidol 1.5 - 3 mg bd.
Hipertensiune intracraniană	Dexametazona 16 mg/zi po/sc od/bd Ciclizina 50 mg tds sc	Levomepromazina 6,25 - 25 mg po/sc seara
Dereglări metabolice (hipercalcemie, uremie)	Haloperidol 1.5 mg - 3 mg seara/bd. sau 2.5 - 5 mg/24 h SA	Levomepromazina 6,25 - 25 mg po/sc seara
Staza gastrică Ileus dinamic (ocluzie funcțională)	Metoclopramid 10 - 20 mg tds.po/sc	Domperidone 10 - 20 mg qds po/sl (Motilium- tb 10 mg)
Ocluzie gastrointestinală	Ciclizina 100 - 150 mg/zi sc. - utilă în ocluzii înalte SAU Haloperidol 3 - 5 mg/zi sc. - util în ocluzii joase; +/- Dexametazona 8 mg/zi sc.	Levomepromazin 6,25 - 25 mg/24 h SA +/- Dexametazona 8 mg/zi sc
Frică/Anxietate (Greața anticipatorie)	Lorazepam 0,5 - 2 mg bd/tds po/sl	Haloperidol 1.5 mg - 3 mg seara/bd Levomepromazina 6,25 - 25 mg po/sc seara
Greața la mișcare	Ciclizina 100 - 150 mg/zi sc.po	Emetostop = Meclozinum tb 30 mg - 1 tb înainte cu 1 h la nevoie se repetă după 24 h

**#M6****DCI: PARICALCITOLUM****1. Indicații**

*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 față de limita superioară a valorilor normale ale laboratorului, după corectarea calcemiei, fosfatemiei și/sau a carenței/deficienței 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 derivați activi neselectivi ai vitaminei D și optimizarea terapiei de reducere a fosfatemiei (dietă, chelatori intestinali ai calciului, adecvarea dializei).

-----

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

3. Alegerea medicamentului pentru inițierea tratamentului hiperparatiroidismului secundar este influențată de calcemie, fosfatemie și alte aspecte ale tulburărilor metabolismului mineral și osos:

- la majoritatea pacienților care au indicație de tratament cu activatori ai receptorilor vitaminei D pentru hiperparatiroidismul secundar, derivații neselectivi (alfacalcidolum, calcitriolum) sunt prima opțiune, din cauza costului mai redus;
- tratamentul poate fi inițiat cu derivați selectivi (paricalcitolum) în cazurile cu tendință la hipercalcemie și hiperfosfatemie, cu calcificări vasculare extinse sau cu proteinurie nefrotică.

## 2. Tratament

### Obiectivul tratamentului

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

### Doze

#### Doza de inițiere:

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 ședința 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 apariției hipercalcemiei și 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 inițiere a terapiei și, apoi, trimestrial în funcție de iPTH seric:
  - a. dacă scade cu 30 - 60% din valoarea precedentă inițierii terapiei - se menține aceeași doză;
  - b. dacă scade cu < 30% - se crește 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 creșterea frecvenței între administrări (aceeași 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 și se repetă dozarea iPTH peste 4 săptămâni. Paricalcitolum poate fi reluat în doză redusă cu 30% dacă iPTH crește din nou, persistent. La bolnavii care erau pe doza minimă, este indicată creșterea frecvenței între administrări (aceeași doză la două zile interval).
2. BCR stadiul 5 dializă, în funcție de nivelul iPTH seric:
  - a. dacă scade cu 30 - 60% din valoarea precedentă inițierii terapiei - se menține aceeași doză;
  - b. dacă scade cu < 30% - se crește doza cu 0,04 μg/kg la fiecare administrare până se obține 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 paricalcitolului. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creșterii peste 7 x limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat, terapia cu paricalcitolul 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 crește persistent peste valorile normale ale laboratorului;
    - d. este atins obiectivul terapeutic definit drept menținerea constantă a iPTH seric între limitele de referință 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 crește persistent peste valorile normale ale laboratorului (> 5,5 mg/dL);
    - d. apar dovezi de boală osoasă dinamică sau intoxicație cu aluminiu;
    - e. absența răspunsului terapeutic definită prin:
      - i. persistența iPTH peste 10 x limita superioară a valorii normale a laboratorului după ajustarea corectă a dozelor de paricalcitol și utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate;
      - ii. apariția complicațiilor clinice ale hiperparatiroidismului secundar sever sau autonom (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului mușchiului cvadriceps, calcificări metastatice).
- În toate cazurile de întrerupere a administrării din cauza apariției hipercalcemiei, hiperfosfatemiei sau scăderii excesive a iPTH seric este recomandată monitorizare (repetarea determinărilor după 4 săptămâni).

Dacă valorile calcemiei/fosfatemiei se normalizează și iPTH crește din nou peste 7 x limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat, terapia cu paricalcitolul 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 întreținere și, apoi, trimestrial;
  - b. fosfatemie - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni și, apoi, trimestrial;
  - c. iPTH seric - la 1 lună după inițierea terapiei și, 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 întreținere și, apoi, trimestrial;
  - b. fosfatemie - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni și, apoi, trimestrial;
  - c. iPTH seric - la 1 lună după inițierea terapiei și, apoi, trimestrial;
  - e. aluminemie - în cazul apariției semnelor de boală osoasă dinamică și la pacienții tratați prelungit cu săruri de aluminiu drept chelatori intestinali de fosfați semestrial.

### **3. Prescriptori**

Medici din specialitatea nefrologie.

## **#B**

### **DCI: CALCITRIOLUM**

#### **Indicații**

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 țintă 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 nutrițional de vitamină D cu colecalciferol [25(OH)D serică  $> 30$  ng/mL; 1,25(OH)2D serică  $< 22$  pg/mL], care au fosfatemie ( $\leq 4,6$  mg/dL) și calcemie normale ( $\leq 10,5$  mg/dL), spontan sau după intervenție 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 ( $\leq 5,5$  mg/dL) și calcemie normale ( $\leq 10,2$  mg/dL), spontan sau după intervenție terapeutică și nu au semne de intoxicație cu aluminiu (aluminemie  $< 20$   $\mu$ g/L sau între 20 - 60  $\mu$ g/L, dacă testul la desferioxamină este negativ).

## Tratament

### Ținta tratamentului

Controlul hiperparatiroidismului secundar (vezi mai sus) și a valorilor calciului și fosfaților serici (vezi mai sus).

### Doze

#### Doza de inițiere:

1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă (eRFG  $< 60$  mL/min): calcitriol 0,125 - 0,25  $\mu$ g/zi pe cale orală;
2. în BCR stadiul 5 dializă - doza este divizată fie în 7 prize zilnice, fie în 3 prize la ședințele de hemodializă, în funcție de nivelul iPTH:
  - a. 1,5 - 4,5  $\mu$ g/săptămână pentru iPTH 300 - 600 pg/mL;
  - b. 3 - 12  $\mu$ g/săptămână pentru iPTH 600 - 1000 pg/mL;
  - c. 9 - 21  $\mu$ g/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 funcție de iPTH seric: se face la 1 - 3 luni, în funcție de iPTH seric:
  - a. dacă iPTH scade cu 30 - 60% din valoarea precedentă inițierii terapiei - se menține aceeași doză;
  - b. dacă iPTH scade cu  $< 30\%$  - se crește 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 creșterii 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 funcție de iPTH seric:
  - a. dacă iPTH scade cu 30 - 60% - se menține aceeași doză;
  - b. dacă iPTH scade cu  $< 30\%$  - se crește doza cu 0,5 - 1  $\mu$ g/ședința de hemodializă, fără a depăși doza de 4  $\mu$ g la o administrare;
  - c. dacă iPTH scade cu  $> 60\%$  - se reduce doza cu 0,5 - 1  $\mu$ g/ședința 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 creșterii  $> 300$  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 țintă);
  - b. Fosfatemia este peste 4,6 mg/dL (cu reluare după corectare cu doză redusă la 50%, dacă iPTH este peste valorile țintă);
  - 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 creșterii 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 menținerea 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 menține peste 300 pg/mL);

b. fosfatemia este peste 5,5 mg/dL (cu reluare după corectare, cu doză redusă cu 50%, dacă iPTH se menține 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 creșterii > 300 pg/mL, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%;

d. aluminemia crește este peste 60 μg/L;

e. nu este obținut răspunsul terapeutic, situație definită drept persistența iPTH peste 500 - 800 pg/mL (peste 8 - 12 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) după ajustarea corectă a dozelor de VDRA și utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate (dietă, adecvarea dializei, chelatori intestinali de fosfați) sau apariția complicațiilor clinice ale hiperparatiroidismului secundar (calcificaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului mușchiului 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 și, apoi, trimestrial;

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

c. iPTH seric - la 1 lună după inițierea terapiei și, 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 inițiere a terapiei și de ajustare a dozelor; bilunar în primele 3 luni ale terapiei de întreținere și, apoi, lunar;

b. fosfatemie - săptămânal în faza de inițiere a terapiei și de ajustare a dozelor; bilunar în primele 3 luni ale terapiei de întreținere și, apoi, lunar;

c. iPTH - lunar în faza de inițiere a terapiei și de ajustare a dozelor până la obținerea nivelului optim al iPTH cu fosfatemie și calcemie normale. Pe parcursul terapiei de întreținere, dacă doza de VDRA și concentrația iPTH sunt stabile timp de 2 luni, monitorizarea iPTH poate fi efectuată trimestrial;

d. aluminemie - semestrial.

### **Prescriptori**

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

### **DCI: ALFACALCIDOLUM**

#### **Indicații**

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 țintă 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 nutrițional 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) și calcemie normale (<= 10,5 mg/dL), spontan sau după intervenție 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) și calcemie normale (<= 10,2 mg/dL), spontan sau după intervenție terapeutică și nu au semne de intoxicație cu aluminiu (aluminemie < 20 μg/L sau între 20 - 60 μg/L, dacă testul la desferioxamină este negativ).

### **Tratament**

#### **Ținta tratamentului**

Controlul hiperparatiroidismului secundar (vezi mai sus) și a valorilor calciului și fosfaților serici (vezi mai sus).

## Doze

### Doza de inițiere:

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 funcție de iPTH seric:
  - a. dacă iPTH scade cu 30 - 60% din valoarea precedentă inițierii terapiei - se menține aceeași doză;
  - b. dacă iPTH scade cu < 30% - se crește 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 creșterii 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 funcție de iPTH seric:
  - a. dacă iPTH scade cu 30 - 60% - se menține aceeași doză;
  - b. dacă iPTH scade cu < 30% - se crește doza cu 1 |  | g/săptămână, fără a depăși doza de 4 μg/ședința 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 creșterii > 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 țintă);
  - b. fosfatemia este peste 4,6 mg/dL (cu reluare după corectare cu doză redusă la 50%, dacă iPTH este peste valorile țintă);
  - 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 creșterii 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 menținerea 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 menține peste 300 pg/mL);
  - b. fosfatemia este peste 5,5 mg/dL (cu reluare după corectare, cu doză redusă cu 50%, dacă iPTH se menține 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 creșterii > 300 pg/mL, terapia cu alfa-calcidol va fi reluată în doză redusă cu 50%;
  - d. aluminemia crește este peste 60 μg/L;
  - e. nu este obținut răspunsul terapeutic, situație definită drept persistența iPTH peste 500 - 800 pg/mL (peste 8 - 12 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) după ajustarea corectă a dozelor de VDRA și utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate (dietă, adecvarea dializei, chelatori intestinali de fosfați) sau apariția complicațiilor clinice ale hiperparatiroidismului secundar (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului mușchiului 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 și, apoi, trimestrial;
  - b. Fosfatemie - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni și, apoi, trimestrial;
  - c. iPTH seric - la 1 lună după inițierea terapiei și, 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 inițiere a terapiei și de ajustare a dozelor; bilunar în primele 3 luni ale terapiei de întreținere și, apoi, lunar;
  - b. fosfatemie - săptămânal în faza de inițiere a terapiei și de ajustare a dozelor; bilunar în primele 3 luni ale terapiei de întreținere și, apoi, lunar;
  - c. iPTH - lunar în faza de inițiere a terapiei și de ajustare a dozelor până la obținerea nivelului optim al iPTH cu fosfatemie și calcemie normale. Pe parcursul terapiei de întreținere, dacă doza de VDRA și concentrația iPTH sunt stabile timp de 2 luni, monitorizarea iPTH poate fi efectuată trimestrial;
  - d. aluminemie - semestrial.

## Prescriptori

Prescrierea și monitorizarea tratamentului cu Ifacalcidolum va fi efectuată de către medicii nefrologi.

## DCI: IMIGLUCERASUM

**DEFINIȚIE: Boala Gaucher** este o boală monogenică autozomal recesivă, cauzată de deficitul unei enzime numită  $\beta$ -glucocerebrozidază, deficit datorat unor mutații la nivelul genei acesteia; enzima este necesară pentru metabolizarea glucocerebrozidului, substanță de natură lipidică care se acumulează în celulele macrofage din organism, înlocuind celulele sănătoase din ficat, splină și oase.

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

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

Boala Gaucher are 3 forme:

1. tip 1 - nonneuronopat
2. tip 2 - forma acută neuronopată
3. tip 3 - forma cronică neuronopată.

La pacienții cu tipul 2 sau tipul 3 de boală, la tabloul clinic menționat se adaugă semne și simptome care indică suferința neurologică. Pacienții cu boala Gaucher au o scădere semnificativă a calității vieții, abilitățile sociale și fizice putând fi grav afectate. În absența tratamentului, boala prezintă consecințe patologice ireversibile.

Sunt eligibili pentru includerea în tratament pacienții cu diagnostic cert de boală Gaucher. Criteriile de includere în tratament sunt următoarele:

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

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

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

1. Creștere viscerală masivă care conduce la disconfort mecanic sau infarcte
  2. Citopenie severă:
    - a. Hb < 9 g/dl (datorată bolii Gaucher și nu unor alte cauze)
    - b. Trombocite < 60.000/mm<sup>3</sup> sau
    - c. Neutropenie < 500/mm<sup>3</sup> sau leucopenie simptomatică cu infecție
  2. Boală osoasă activă definită prin episoade osoase recurente: fracturi patologice, crize osoase, necroză avasculară.
- Tratamentul se aprobă numai pentru pacienții la care diagnosticul a fost confirmat specific (valori scăzute ale  $\beta$ -glucocerebrozidazei sub 1/3 din valoarea martor în cadrul testării).

## **B. STABILIREA SCHEMEI TERAPEUTICE A PACIENȚILOR CU BOALĂ GAUCHER**

### **Terapia de substituție 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 și 100 U/kg corp pentru tipul 3 de boală Gaucher. Pentru tipul 1 de boală Gaucher, în cazul în care boala are o evoluție mai puțin 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 ușoară până la moderată, tratamentul se poate face cu medicamentul **Zavesca**, numai în cazul pacienților care nu pot fi supuși terapiei de substituție enzimatică. Doza la adulți: 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 experiență privind utilizarea Zavesca la pacienții sub 18 ani și peste 70 ani.

### **C. CRITERII DE EXCLUDERE A PACIENȚILOR DIN TRATAMENT:**

1. Lipsă de complianță la tratament;
2. Eventuale efecte adverse ale terapiei: prurit și/sau urticarie (2,5%), dispnee, tahicardie, dureri precordiale, angioedem (excepțional);
3. Absența 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 și 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/mm<sup>3</sup>).

### **D. MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU BOALĂ GAUCHER**

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

#### **D.1. La copii:**

- a. normalizarea hemoglobinei;
- b. creșterea 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: dispariția crizelor și fracturilor osoase; atingerea masei osoase normale; creșterea densității minerale osoase - cortical și trabecular;
- f. creșterea: reluarea ritmului de creștere normal; atingerea unei talii normale;
- g. pubertate: normală;
- h. calitatea vieții: net ameliorată.

#### **D.2. La adult:**

- a. hemoglobina: > 11 g/dl (femei); > 12 g/dl (bărbați);
- b. numărul trombocitelor:
  - b.1. la pacienții splenectomizați: normalizare;

- b.2. la cei nesplenectomizați:
  - b.2.1. în cazul pacienților cu trombocitopenie moderată: numărul trombocitelor trebuie să crească de 1,5 - 2 ori în decurs de 1 an și să se normalizeze în decurs de 2 ani;
  - b.2.2. în cazul pacienților cu trombocitopenie severă: numărul trombocitelor trebuie să crească de 1,5 ori în decurs de 1 an și să se normalizeze în decurs de 2 ani;
- c. splenomegalia: dispariția disconfortului, durerii și hipersplenismului hematologic; reducerea cu aproximativ 50% a volumului după 2 ani și cu 60% la 5 ani;
- d. hepatomegalia: dispariția disconfortului; reducerea volumului cu 1/3 în primii 2 - 3 ani și cu 40% la 5 ani;
- e. boala osoasă: dispariția crizelor osoase și a osteonecrozei în 1 - 2 ani; dispariția sau ameliorarea netă a durerilor osoase și creșterea densității minerale osoase la nivel trabecular în 3 - 5 ani;
- f. boala pulmonară: prevenirea dependenței de O<sub>2</sub> și a morții subite; ameliorarea HTP și a capacității de efort;
- g. calitatea vieții: net ameliorată.

### **D.3. MONITORIZAREA PACIENȚILOR 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 și T2), radiografie, DXA;

### **D.4. MONITORIZAREA PACIENȚILOR SUB TRATAMENT ENZIMATIC**

1. Pacienți 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 și T2), radiografie, DXA.

2. Pacienți 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 și T2), radiografie, DXA.

3. Pacienților sub tratament enzimatic la schimbarea dozei sau în prezența unei complicații 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 și T2), radiografie, DXA.

NOTĂ:

1. La 12 - 24 luni se face evaluarea bolii pulmonare la pacienții 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 și al splinei.
3. RMN trebuie interpretat de un același medic, special instruit în această patologie (cu încadrarea în clasa de severitate și stadii Düsseldorf).

## **DCI: COMPLEX DE HIDROXID FER (III) SUCROZĂ**

### **Indicații**

Tratamentul deficitului absolut (ferritină serică < 100 ng/mL) sau funcțional de fier (ferritină serică > 100 ng/mL și saturarea transferinei < 20%) din anemia (hemoglobină sub 11 g/dL) la pacienți cu Boala cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), tratați sau nu cu agenți stimulatori ai eritropoiezei (ASE), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei.

### **Tratament**

#### **Ținta tratamentului**

Ținta tratamentului este menținerea hemoglobinei pacientului între 11 și 12 g/dL, a indicelui de saturare a transferinei între 20 - 50% și a ferritinei serice între 200 - 500 ng/ml.

#### **Doze, cale de administrare**

1. Bolnavi cu BCR stadiile 4 și 5 nedializați, dializați peritoneal sau transplantați, cu deficit relativ sau absolut de fier, dacă tratamentul pe cale orală (200 mg fier elemental/zi) nu realizează corectarea deficitului funcțional sau relativ de fier (ferritinemie mai mică de 200 ng/mL), se inițiază 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 hemodializați, cu deficit relativ sau absolut de fier:

a. Doza inițială 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 ședinței HD.

b. Doza de întreținere este în funcție de valorile hemoglobinei și ale ferritinei serice, respectiv ale indicelui de saturare a transferinei:

i. Dacă hemoglobina crește  $\geq 11$  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 crește  $\geq 11$  g/dL sau cu 0,5 - 1 g/lună, iar deficitul relativ sau absolut de fier dispăre, se continuă cu doza de 100 mg la 2 săptămâni;

iii. Dacă hemoglobina se menține sub 10 g/dL, iar deficitul relativ sau absolut de fier dispăre, se continuă cu doza de 100 mg la 2 săptămâni și se începe administrarea de agenți stimulatori ai eritropoiezei.

iv. Dacă ferritina serică crește peste 500 micrograme/L și 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 funcțional de fier (indice de saturare a transferinei mai mic 20%). La sfârșitul acestui interval, trebuie reevaluați parametrii metabolismului fierului.

v. Dacă ferritinemia a scăzut sub 500 micrograme/L și 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 inițială.

#### **Monitorizare**

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreținere și apoi lunar, pe toată durata tratamentului.

2. Indicele de saturare a transferinei și ferritina serică trebuie monitorizate lunar până la stabilirea dozei de întreținere și apoi la trei luni, pe toată durata tratamentului cu complex de hidroxid de fier (III) sucroză.

#### **Prescriptori**

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializați nu li se pot prescrie și elibera rețete prin farmacia 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 SUBSTITUȚIE ENZIMATICĂ**

#### **1. Principalele manifestări din boala Fabry sunt:**

- **Renale:** proteinurie, disfuncții tubulare, insuficiență renală cronică până la stadiul de uremie (decadele 4 - 5);
- **Cardiace:** cardiomiopatie hipertrofică, aritmii, angor, infarct miocardic, insuficiență cardiacă;
- **Neurologice:** acroparestezii, hipo sau anhidroză, intoleranță la frig/căldură, accidente vasculare cerebrale ischemice;
- **Gastrointestinale:** crize dureroase abdominale, diaree, grețuri, vomă, sațietate precoce;
- **ORL:** hipoacuzie neurosenzorială progresivă, surditate unilaterală busc instalată, acufene, vertij;
- Pulmonare:** tuse, disfuncție ventilatorie obstructivă;
- Cutanate:** angiokeratoame;
- Oculare:** opacități corneene (cornea verticillata), cristalinine, modificări vascula retinene;
- Osoase:** osteopenie, osteoporoză.

#### **2. Criterii de confirmare a diagnosticului de boală Fabry:**

- **subiecți de sex masculin:** nivel scăzut al activității  $\alpha$ -galactozidazei A în plasma și leucocite.
- **subiecți de sex feminin:** nivel scăzut al activității  $\alpha$ -galactozidazei A în plasmă și leucocite și/sau mutație la nivelul genei GLA ce codifică  $\alpha$ -galactozidaza A.

**Sunt eligibili pentru includerea în tratamentul de substituție enzimatică pacienții cu diagnostic cert de boală Fabry.**

#### **3. Indicațiile terapiei de substituție enzimatică în boala Fabry:**

- **bărbați (> 16 ani):** după confirmarea diagnosticului de boală Fabry;
- **băieți:** în prezența de manifestări semnificative\* sau la asimptomatici, după vârsta de 10 - 13 ani;
- **subiecți de sex feminin (toate vârstele):** monitorizare; se instituie terapia în prezența de manifestări semnificative\* sau dacă este documentată progresia afectărilor de organ.

-----  
\* **manifestări semnificative sunt considerate:** acroparestezii cronice rezistente la tratamentul convențional, 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 substituție enzimatică: ameliorarea simptomatologiei și prevenirea complicațiilor tardive ale bolii Fabry.**

### **II. STABILIREA SCHEMEI DE TRATAMENT PRIN SUBSTITUȚIE ENZIMATICĂ LA PACIENȚII 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 depășească 15 mg agalsidasum beta/oră.

Durata tratamentului de substituție enzimatică este indefinită, în principiu, pe tot parcursul vieții.

### **III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENTUL DE SUBSTITUȚIE ENZIMATICĂ**

1. Lipsa de complianță la tratament sau la evaluarea periodică
2. Reacții adverse severe la medicament

**D. EVALUAREA ȘI MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU BOALA FABRY LA INIȚIEREA ȘI PE PARCURSUL TERAPIEI DE SUBSTITUȚIE ENZIMATICĂ**

<b>Evaluare</b>	<b>Obiective, criteriile și mijloace</b>	<b>Periodicitatea evaluării, Recomandări</b>
Generală	Date demografice	inițial
	Activitatea enzimatică	inițial
	Genotip	inițial
	Anamneza și ex. clinic obiectiv (greutate, înălțime)	inițial, la fiecare 6 luni*
	Pedigree-ul clinic	inițial, actualizat la fiecare 6 luni
	Renală	Creatinină, uree serică
Cardiovasculară	Proteinurie/24 ore sau raport proteinurie/creatininurie din probă random	Inițial, la fiecare 6 luni*
	Rata filtrării glomerulare (cl. creatininic)	Inițial, la fiecare 6 luni*
	Dializă, transplant (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*
	Tensiunea arterială	Inițial, la fiecare 6 luni*
Neurologică	ECG, echocardiografie	Inițial, la fiecare 24 luni la pacienți <= 35 ani, la fiecare 12 luni la pacienți > 35 ani*
	Monotorizare Holter, coronarografie	Suspiciune aritmii, respectiv, angor
	Aritmii (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*
	Angor (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*
	Infarct miocardic (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*
	Insuficiență cardiacă congestivă (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*
Neurologică	Investigații/intervenții cardiace semnificative (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*
	Perspirație (normală, hipohidroză, anhidroză)	Inițial, la fiecare 6 luni
	Toleranța la căldură/frig	Inițial, la fiecare 6 luni
	Durere cronică/acută (da/nu), tratament	Inițial, la fiecare 6 luni

/	/	/	/
/	/ Depresie (da/nu)	/	/ Inițial, la fiecare
/	/	/	/ 6 luni
/	/	/	/
/	/ Accident vascular cerebral ischemic	/	/ Inițial, la fiecare
/	/ (da/nu)	/	/ 6 luni*
/	/	/	/
/	/ Atac ischemic cerebral tranzitor	/	/ Inițial, la fiecare
/	/ (da/nu)	/	/ 6 luni*
/	/	/	/
/	/ Examinare imagistică cerebrală RMN	/	/ Inițial, la fiecare
/	/ (da/nu)	/	/ 24 - 36 luni*
/	/	/	/
/	/ Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu)	/	/ Inițial, la fiecare
/	/	/	/ 6 luni
/	/	/	/
/	/ Audiograma	/	/ Inițial, la fiecare
/	/	/	/ 24 - 36 luni*
/	/	/	/
/	/ Dureri abdominale, diaree (da/nu)	/	/ Inițial, la fiecare
/	/	/	/ 6 luni
/	/	/	/
/	/ Angiokeratoame (prezență, evoluție)	/	/ Inițial, la fiecare
/	/	/	/ 6 luni
/	/	/	/
/	/ Tuse, sindrom de obstrucție bronșică	/	/ Inițial, la fiecare
/	/ (da/nu)	/	/ 6 luni
/	/	/	/
/	/ Fumat (da/nu)	/	/ Inițial, la fiecare
/	/	/	/ 6 luni
/	/	/	/
/	/ Spirometrie	/	/ inițial, anual dacă
/	/	/	/ este anormală, dacă
/	/	/	/ este normală la
/	/	/	/ fiecare 24 - 36
/	/	/	/ luni
/	/	/	/
/	/ Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex.	/	/ inițial, anual dacă
/	/ biomicroscopic	/	/ există tortuozități
/	/	/	/ ale vaselor
/	/	/	/ retiniene
/	/	/	/
/	/ Profil lipidic	/	/ inițial, anual
/	/	/	/
/	/ Profil trombofilie (proteina C,	/	/ inițial, dacă este
/	/ proteina S, antitrombina III etc.)	/	/ accesibil
/	/	/	/
/	/ GL-3 plasmatică, anticorpi IgG	/	/ Inițial pentru
/	/ serici anti-agalsidasum beta	/	/ GL-3 plasmatic, la
/	/	/	/ 6 luni de la
/	/	/	/ inițierea
/	/	/	/ tratamentului
/	/	/	/ pentru ambele, dacă
/	/	/	/ sunt accesibile
/	/	/	/
/	/ Chestionar "Inventar sumar al	/	/ Inițial, la fiecare
/	/ durerii"	/	/ 6 luni*
/	/	/	/
/	/ Chestionar de sănătate mos-36	/	/ Inițial, la fiecare
/	/ (SF-36)	/	/ 6 luni*
/	/	/	/
/	/ Chestionar PedsQL (copii)	/	/ Inițial, la fiecare
/	/	/	/ 6 luni*
/	/	/	/
/	/ Efecte adverse ale	/	/ Monitorizare
/	/ terapiei	/	/ continuă
/	/	/	/

**Notă**

\* Evaluare necesară la modificarea schemei terapeutice sau la apariția unor complicații/evenimente renale, cardiovasculare sau cerebrovasculare.

**IV. EVALUAREA ȘI MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU BOALĂ FABRY CE NU BENEFICIAZĂ DE TRATAMENT DE SUBSTITUȚIE ENZIMATICĂ se face conform criteriilor și mijloacelor expuse la punctul D, dar cu periodicitate anuală.**

**V. MĂSURI TERAPEUTICE ADJUVANTE ȘI PREVENTIVE PENTRU CELE MAI IMPORTANTE MANIFESTĂRI ALE BOLII FABRY**

<b>Domeniu de patologie</b>	<b>Manifestări</b>	<b>Tratament adjuvant și profilactic</b>
Renală	Proteinurie	Inhibitori ai ECA sau blocanți ai receptorilor de angiotensină;
	Uremie	Dializă sau transplant renal (donator cu boală Fabry exclus);
Cardiovasculară	Hipertensiune arterială	Inhibitori ai ECA, blocanți ai canalelor de calciu pentru combaterea disfuncției endoteliale și a vasospasmului;
	Hiperlipidemie	Statine;
	Bloc A-V de grad înalt, bradicardie sau tahiaritmii severe	Cardiostimulare permanentă;
	Stenoze coronariene semnificative	PTCA sau by-pass aortocoronarian;
	Insuficiență cardiacă severă	Transplant cardiac;
Neurologică	Crize dureroase și acroparestezii	Evitarea efortului fizic, a circumstanțelor care provoacă crizele; fenitoin, carbamazepin, gabapentin;
	Profilaxia accidentelor vasculocerebrale	Aspirină 80 mg/zi la bărbați > 30 ani și femei > 35 ani; Clopidogrel dacă aspirina nu este tolerată; ambele după accident vasculocerebral ischemic sau atac ischemic tranzitor.
	Depresie, anxietate, abuz de medicamente	Aport adecvat de vit. B12, 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, fracționate;
/	/	/ metoclopramid
/	/	/

## VI. PRESCRIPTORI

Medicii din specialitățile nefrologie, cardiologie, genetică medicală, pediatrie, neurologie.

### #CIN

#### NOTĂ:

Prin art. I pct. 2 din Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 961/536/2013 (#M5) a fost modificat protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 10 cod (A014E). Actul modificator nu face nicio referire cu privire la conținutul anexelor la acest protocol.

În textul actualizat s-a păstrat pentru aceste anexe conținutul din textul inițial.

### #B

ANEXA 2

## REFERAT DE JUSTIFICARE

În atenția Comisiei Naționale pentru aprobarea tratamentului în boala Fabry

- BOALA FABRY -

FO nr. Aflat în evidență din .....

Număr dosar /

#### Pacient

Nume ..... Prenume .....

Data nașterii ..... CNP .....

Adresa .....

Telefon .....

Casa de Asigurări de Sănătate .....

#### Medic curant

Nume ..... Prenume ..... CNP

.....

Parafa și semnătura .....

Specialitatea .....

Unitatea sanitară .....

#### 1. Solicitare:

Inițială: 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 activității alfa-galactozidazei plasmatice și leucocitare- valori ...../(valori de referință ale laboratorului .....

(Se anexează în copie buletinul de analiză)

- Analiza ADN: mutația 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  
Insuficiență cardiacă congestivă Da Nu  
Electrocardiogramă Da Nu  
Ecocardiografie Da Nu  
Investigații/intervenții cardiace semnificative Da Nu

#### **5. Evaluarea neurologică**

Data .....  
Perspirație (normală, hipohidroză, anhidroză) .....  
Toleranța 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 (prezență, evoluție)

#### **9. Evaluare respiratorie**

Data .....  
Tuse Da Nu  
Sindrom de obstrucție bronșică Da Nu  
Spirometrie Da Nu

#### **10. Evaluare oftalmologiei**

Data .....  
Acuitate vizuală Da Nu  
Oftalmoscopie Da Nu

Ex. biomicroscopic      Da      Nu

**11. Durere/calitatea vieții (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 afecțiuni (în afară de boala Fabry)**

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

**14. Scurtă prezentare de către medicul curant a aspectelor  
esențiale privind istoricul și evoluția 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 observații referitoare la tratament**

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

**Semnătura și parafa medicului curant**

ANEXA 3

**CONSIMȚĂMÂNT 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 și complicațiile posibile ale bolii.

Am fost pe deplin informat asupra beneficiilor tratamentului cu agalzidază beta privind ameliorarea simptomelor actuale și prevenirea complicațiilor 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 și în legătură cu riscurile acestui tratament.

Mă angajez să respect cu strictețe toate prescripțiile medicale legate de tratamentul cu agalzidază beta și măsurile adjuvante și profilactice.

Mă angajez să respect cu strictețe 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 și cu condiționările aferente menționate mai sus.

Nume prenume pacient,

Semnătura,

Nume prenume medic curant,

Semnătura,

Data .....

## **DCI: INSULINUM LISPRO**

**Definiție** - Humalog Mix25 este un analog premixat de insulina constituit din soluție de insulina lispro 25% și suspensie de protamină a insulinei lispro 75%. Humalog Mix50 este constituit din soluție de insulina lispro 50% și suspensie de protamină a insulinei lispro 50%. - Un ml conține 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 pacienților cu diabet zaharat care necesită insulină pentru menținerea homeostaziei glucozei.

Datele de la un număr mare de sarcini expuse nu evidențiază nici o reacție adversă a insulinei lispro asupra sarcinii sau asupra sănătății fătului/nou-născutului.

### **Doze și mod de administrare:**

Doza de Humalog este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului.

Humalog Mix25, Mix50 trebuie administrat numai prin injecție subcutanată. După administrarea subcutanată a Humalog Mix25, Mix50 se observă debutul rapid și atingerea precoce a activității maxime. Aceasta permite ca Humalog Mix25, Mix50 să poată fi administrate foarte aproape de momentul mesei. Durata de acțiune a componentei suspensie de protamină a insulinei lispro (NPL) a Humalog Mix este similară cu aceea a unei insuline bazale (NPH). Acțiunea în timp a oricărei insuline poate să varieze considerabil la persoane diferite sau în diferite perioade de timp la aceeași persoană. Ca și în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acțiunii Humalog Mix este în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura și activitatea fizică.

### **Monitorizarea tratamentului**

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

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

### **Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Hipoglicemia

### **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

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

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

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

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

### **Reacții adverse**

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

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

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

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

### **DCI: INSULINUM ASPART**

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

### **Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina aspart**

Adulți, adolescenți și 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 restricții privind tratamentul cu NovoRapid. Tratamentul cu insulină al mamelor care alăptează nu prezintă risc pentru copil.

### **Doze și mod de administrare:**

Doza de NovoRapid este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului. De regulă, NovoRapid trebuie utilizat în asociere cu insuline cu acțiune intermediară sau prelungită injectate cel puțin o dată pe zi. În mod obișnuit, necesarul individual de insulină pentru adulți și copii este de 0,5 - 1,0 U/kg și zi. În tratamentul corelat cu mesele, 50 - 70% din necesarul de insulină poate fi asigurat de NovoRapid, iar restul de o insulină cu acțiune intermediară sau prelungită. NovoRapid are un debut mai rapid și o durată mai scurtă a acțiunii 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 rotație în cadrul aceleiași regiuni anatomice. Atunci când se injectează subcutanat în peretele abdominal, debutul acțiunii va fi la 10 - 20 minute de la injectare. Efectul maxim se manifestă între 1 și 3 ore de la administrare. Durata acțiunii este de 3 - 5 ore. Ca și în cazul celorlalte insuline, durata acțiunii variază în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură și activitatea fizică. Ca și în cazul altor insuline, administrarea subcutanată la nivelul peretelui abdominal asigură o absorbție mai rapidă decât din alte locuri de injectare. Totuși, indiferent de locul injectării, debutul acțiunii este mai rapid decât pentru insulina umană solubilă. 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 inițierea terapiei cu insulina aspart, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutății corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

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

## **Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

## **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, stări patologice potențial letale. O consecință farmacodinamică a acțiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile. Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă. La pacienții care utilizează NovoRapid poate fi necesară creșterea frecvenței administrărilor sau o modificare a dozelor față de insulinele folosite obișnuit. Dacă este necesară ajustarea dozelor, aceasta poate fi făcută la primele doze sau în primele săptămâni sau luni de tratament.

Nu au fost efectuate studii la copii cu vârsta sub 2 ani.

## **Reacții adverse**

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

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

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

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

## **DCI: INSULINUM LISPRO**

**Definiție** - Humalog este un analog de insulină cu acțiune scurtă. Un ml conține 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**

Adulți, copii, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină. De asemenea, Humalog este indicat pentru stabilizarea inițială a diabetului zaharat.

Datele de la un număr mare de sarcini expuse nu evidențiază nici o reacție adversă a insulinei lispro asupra sarcinii sau asupra sănătății fătului/nou-născutului.

## **Doze și mod de administrare:**

Doza de Humalog este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului.

Humalog se administrează subcutanat, la nivelul brațelor, coapselor, feselor sau abdomenului. Utilizarea locurilor de injectare trebuie rotată, astfel încât să nu se folosească același loc mai frecvent

decât aproximativ o dată pe lună. Administrat subcutanat, Humalog își exercită efectul rapid și are o durată mai mică de acțiune (2 până la 5 ore), comparativ cu insulina solubilă. Acest debut rapid al acțiunii permite ca o injecție de Humalog să se administreze foarte aproape în timp de momentul mesei. Debutul mai rapid al acțiunii în comparație cu insulina umană solubilă se menține indiferent de locul injectării. Ca și în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acțiunii Humalog este în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura și 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- și postoperatorii.

### **Monitorizarea tratamentului**

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

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

### **Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți  
Hipoglicemia

### **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

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

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

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

### **Reacții adverse**

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

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

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

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

### **DCI: INSULINUM ASPART**

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

### **Criterii de includere**

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

### **Doze și mod de administrare:**

NovoMix 30 poate fi administrat în monoterapie la pacienții cu diabet zaharat tip 2 sau în asociere cu medicamente antidiabetice orale pentru care este aprobată asocierea cu insulină, atunci când acele medicamente antidiabetice orale în monoterapie nu realizează un control glicemic satisfăcător. Pentru pacienții cu diabet zaharat tip 2, doza inițială recomandată de NovoMix 30 este de 6 U la micul dejun și 6 U la cină (masa de seară). De asemenea, pentru administrarea NovoMix 30 o dată pe zi, tratamentul poate fi inițiat 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 unități, în general este recomandat să se împartă doza în două părți și 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 dimineață, 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 țintă HbA<sub>1c</sub>.

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

NovoMix 30 poate fi administrat pacienților vârstnici. Totuși există o experiență limitată privind utilizarea NovoMix 30 în asociere cu ADO la pacienți cu vârsta peste 75 de ani.

NovoMix 30 prezintă un debut al acțiunii mai rapid decât insulina umană bifazică și 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 rotație în cadrul aceleiași regiuni. Ca și în cazul celorlalte insuline, durata acțiunii variază în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură și activitatea fizică. NovoMix 30 nu se administrează niciodată intravenos.

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

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

### Monitorizarea tratamentului

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



**Contraindicații** - Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

### **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Posologia inadecvată sau întreruperea tratamentului, îndeosebi în diabetul de tip 1 (diabet zaharat insulino-dependent) duce la hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, condiții potențial letale.

Omiterea unei mese sau efortul fizic excesiv, neplanificat poate duce la hipoglicemie. Comparativ cu insulina umană bifazică, NovoMix 30 poate avea un efect mai pronunțat de scădere a glicemiei până la 6 ore după injectare. În funcție de pacient, poate fi necesară compensarea acestui fenomen prin adaptarea dozei de insulină și/sau a aportului alimentar.

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

Modificări ale concentrației, mărcii (producătorul), tipului, speciei și/sau metodei de fabricație pot face necesară modificarea dozei. La pacienții tratați cu 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 și alăptarea. Experiența clinică privind folosirea insulinei aspart în timpul sarcinii este limitată. Studiile privind efectele asupra reproducerii la animale nu au evidențiat nici o diferență între insulina aspart și insulina umană în ceea ce privește embriotoxicitatea sau teratogenitatea. În timpul alăptării nu există restricții privind tratamentul cu NovoMix 30. Tratamentul cu insulină al mamelor care alăptează nu prezintă risc pentru copil. Totuși, 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 retenția de lichide. Tratamentul cu NovoMix 30 trebuie inițiat cu atenție prin stabilirea treptată a celei mai mici doze necesare atingerii controlului glicemic.

### **Reacții adverse**

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

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

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

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

## **DCI: TIAZOLINDIONE**

### **Protocoale terapeutice pentru Rosiglitazonum și Pioglitazonum**

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

##### **1. În monoterapie:**

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

Insulinorezistența importantă este sugerată de:

- IMC (indice de masă corporală)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$
- CA (circumferința abdominală)  $> 94 \text{ cm}$  la bărbați și  $> 80 \text{ cm}$  la femei
- alte elemente ale sindromului metabolic.

## **2. În terapie orală dublă, în asociere cu:**

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

## **3. În terapia orală triplă**

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

4. Pioglitazona este, de asemenea, indicată în combinație cu insulina, la pacienții cu DZ tip 2 și insulinorezistență importantă, care nu tolerează metforminul sau la care este contraindicat și la care HbA1c este  $\geq$  7%, în ciuda măsurilor de modificare a stilului de viață și a administrării unei insulinoterapii în doze adecvate, pe o perioadă de minim 3 luni. Insulina poate fi adăugată terapiei cu rosiglitazona doar în cazuri excepționale și 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 și, în caz de neatingere a țintei (HbA1c < 7%), după 3 luni doza se poate crește la 8 mg/zi.

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

## **III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie evaluată la intervale regulate, de 1 - 3 luni.
2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun și postprandiale (acolo unde este posibil, și a HbA1c).
3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.
4. După atingerea și menținerea țintelor terapeutice se va testa posibilitatea menținerii acestora în condițiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.

## **IV. Contraindicații**

1. hipersensibilitate cunoscută la rosiglitazonă, pioglitazonă sau la oricare dintre excipienții comprimatului
2. insuficiență cardiacă NYHA I - IV
3. insuficiență hepatică
4. afecțiuni hepatice active cu transaminaze > 2,5 X valorile normale
5. sarcină și alăptare
6. cetoacidoză diabetică, acidoză lactică, comă diabetică hiposmolară

## **V. Precauții**

Boala cardiacă ischemică. Rosiglitazonă impune prudență la pacienții cu boală cardiacă ischemică. Sunt disponibile date limitate din studiile clinice la pacienții cu boala cardiacă ischemică și/sau boala arterială periferică. De aceea, ca măsură de precauție, nu este recomandată utilizarea rosiglitazonei la

acești pacienți, în special la cei cu simptome de ischemie cardiacă putând crește riscul de accidente coronariene acute.

**Retenția hidrică și insuficiența cardiacă** TZD (tiazolindionele) pot determina retenție hidrică care poate exacerba sau declanșa semnele sau simptomele de insuficiență cardiacă congestivă. Tratamentul cu TZD trebuie întrerupt dacă survine orice deteriorare a funcției cardiace. La pacienții cu risc de insuficiență cardiacă (infarct în antecedente, CIC) se va începe tratamentul cu doze minime și se va urmări retenția de lichide.

**Monitorizarea funcției hepatice** La toți pacienții trebuie măsurate valorile serice ale enzimelor hepatice înainte începerii tratamentului cu TZD și ulterior periodic, în funcție de considerentele clinice. Tratamentul cu TZD nu trebuie inițiat la pacienții cu o valoare serică inițială 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 apariției edemului macular la TZD; dacă pacienții raportează tulburări de vedere se impune consult de specialitate.

**Creșterea greutății corporale:** greutatea pacientului trebuie determinată periodic.

Anemia

Tratamentul cu TZD este asociat cu scăderea hemoglobinei în funcție de doză. La pacienții cu valori mici ale hemoglobinei înainte începerii tratamentului cu TZD, există risc crescut de anemie în timpul administrării medicamentului.

**Hipoglicemia** La pacienții cărora li se administrează TZD în terapie dublă sau triplă cu un derivat de sulfoniluree sau cu insulină există riscul de hipoglicemie în funcție de doză și este necesară reducerea dozei de sulfoniluree sau de insulină.

**Tulburări osoase:** incidență crescută a fracturilor (la nivelul piciorului, mâinii și brațului) la pacienții de sex feminin tratați cu tiazolindione.

**Altele** La pacientele cu anovulație, datorită scăderii rezistenței la insulină de TZD este posibilă reluarea ovulației, cu riscul sarcinii. Rosiglitazona trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență 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 pacienții dializați. Comprimatele AVANDIA ȘI ACTOS conțin lactoză și de aceea nu trebuie administrate la pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză - galactoză.

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

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

## #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 și mod de administrare*

*La adulți, în cazul tulburărilor senzitive din polineuropatie diabetică, doza recomandată este de 600 mg acid alfa-lipoic pe zi.*

#### *Modul și durata de administrare*

*Medicamentul poate fi administrat independent de mese, cu suficient lichid.*

*(Deoarece acidul alfa-lipoic interacționează cu alimentele, se recomandă administrarea medicamentului a jeun, pentru a îmbunătăți absorbția).*

*Deoarece polineuropatia diabetică este o boală cronică, poate fi necesar tratament cronic. Decizia asupra fiecărui caz trebuie să aparțină medicului care tratează pacientul.*

#### *III. Contraindicații*

*Acidul alfa-lipoic este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la acid alfa-lipoic sau la oricare dintre excipienții produsului.*

#### *IV. Atenționări și precauții speciale*

*La copii și adolescenți nu se recomandă tratamentul cu acidul alfa-lipoic, deoarece nu există experiență clinică pentru aceste grupe de vârstă. Deoarece nu sunt disponibile date cu privire la siguranța administrării acidului alfa-lipoic în timpul sarcinii, se recomandă ca pacienta, după apariția sarcinii, să nu continue să utilizeze acidul alfa-lipoic decât la recomandarea medicului. Nu se cunoaște dacă acidul alfa-lipoic se excretă în laptele matern. De aceea, acidul alfa-lipoic nu trebuie administrat niciodată în timpul alăptării.*

#### *Interacțiuni cu alte produse medicamentoase, alte interacțiuni*

*Nu se poate exclude faptul că administrarea concomitentă a acidului alfa-lipoic poate diminua efectul cisplatinei. Efectul insulinei și antidiabeticelor orale de scădere a glicemiei crescute, poate fi potențat. 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 apariția hipoglicemiilor.*

*În timpul tratamentului cu acidul alfa-lipoic este contraindicat consumul de alcool etilic, deoarece alcoolul etilic și metabolizii acestuia scad efectul terapeutic al acidului alfa-lipoic.*

#### *V. Reacții adverse*

*Până în prezent nu s-au raportat reacții adverse după administrarea de preparate medicamentoase care conțin acid alfa-lipoic. Totuși, reacțiile adverse care sunt cunoscute că apar după administrare intravenoasă nu poate fi exclusă cu certitudine în relația administrării acestor comprimate filmate. Ocazional, după administrarea rapidă în perfuzie pot să apară cefalee, dispnee, care ulterior dispar spontan. La locul de puncție sau sistemic, pot să apară reacții alergice cu urticarie și erupții cutanate locale sau chiar șoc. În cazuri izolate, după administrarea intravenoasă a medicamentului, s-au observat crampe musculare, diplopie, purpură și trombocitopatii. În cazuri izolate, datorită creșterii utilizării glucozei, pot să apară hipoglicemii.*

#### **VI. PRESCRIPTORI**

*Inițierea terapiei se face de către medicii din specialitatea diabet zaharat, nutriție și boli metabolice și/sau medici cu competență/atestat în diabet și/sau medici din specialitatea neurologie; continuarea terapiei se poate face și de către medicii de familie în doza și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

## **#B**

### **DCI: SITAGLIPTINUM**

Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 (DPP4) sunt recomandate pentru farmacoterapia DZ tip 2, fiind menționate atât în consensul ADA/EASD din 2008, cât și 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 absența efectelor adverse cardiovasculare, se recomandă utilizarea incretinelor în tratamentul antihiperglicemiant al pacienților cu DZ tip 2 și boala coronariană sau insuficiența cardiacă.

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

Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 (DPP4)

Sunt indicați în tratamentul diabetului zaharat de tip 2:

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

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

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

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

## II. Doze și mod de administrare

Doza de sitagliptina este de 100 mg, o dată pe zi. Se menține doza de metformin sau de agonist PPAR $\gamma$ , iar sitagliptinul se administrează concomitent. În cazul în care sitagliptina este administrat în asocieră 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 își amintește. Nu trebuie administrată o doză dublă în aceeași zi.

## III. Monitorizarea tratamentului:

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

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

- paraclinic: parametri de echilibru metabolic (glicemie a jeun și postprandială în funcție de fiecare caz în parte, HbA1c la inițierea tratamentului și la 3 luni, ulterior la schimbarea dozelor sau a schemei de tratament, parametri lipidici), parametri funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

## IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

## V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

**1. Generale** Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 nu trebuie utilizați la pacienți cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

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

**3. Pacienți cu insuficiență renală** Nu este necesară ajustarea dozei de sitagliptină la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei [CICr]  $\geq$  50 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă, experiența din studiile clinice cu sitagliptină este limitată. De aceea, nu este recomandată utilizarea sitagliptinei la acest grup de pacienți.

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

**5. Copii și adolescenți** Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 nu sunt recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea medicamentului.

**6. Sarcina și alăptarea** Nu există date adecvate privind utilizarea inhibitorilor dipeptidil-peptidazei 4 la femeile gravide și în cursul alăptării.

## VI. Efecte adverse:

- cefalee;

- susceptibilitate crescută pentru infecții la nivelul căilor aeriene superioare.

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

**VIII. Medici prescriptori:** specialiști în Diabet, Nutriție și Boli Metabolice.

## DCI: INSULINUM DETEMIR

Levemir este un analog de insulină cu acțiune prelungită utilizat ca insulină bazală. O unitate de insulină detemir (obținută prin tehnologie ADN recombinant pe *Saccharomyces cerevisiae*) conține 0,142 mg insulină detemir anhidră. O unitate (U) de insulină detemir corespunde la o unitate internațională (UI) de insulină umană. Studiile la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 tratați 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 creștere în greutate mai mică.

### I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina detemir

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

### II. Doze și mod de administrare:

1. Tratamentul cu Levemir în asociere cu antidiabetice orale se recomandă a fi inițiat cu o doză de 10 U sau 0,1 - 0,2 U/kg, administrată o dată pe zi. Doza de Levemir trebuie ajustată în concordanță cu necesitățile pacientului. Pe baza rezultatelor obținute din studii, se recomandă următoarea schemă de tratament:

Valorile medii autodeterminate ale glicemiei a jeun	Ajustarea dozei 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 concordanță cu necesitățile pacientului. Dozele Levemir trebuie ajustate individual. La pacienții 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 acțiune prelungită sau intermediară cu Levemir, poate necesita ajustarea dozei și a momentului administrării. Ca în cazul tuturor insulinelor, monitorizarea atentă a glicemiei este recomandată în timpul înlocuirii și în timpul primelor săptămâni după aceasta.

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

5. Ca în cazul tuturor insulinelor, la vârstnici și la pacienții cu afectare renală sau hepatică, monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și dozele de insulină detemir ajustate în funcție de necesitățile individuale.

6. Levemir se administrează subcutanat prin injectare la nivelul coapsei, peretelui abdominal sau regiunii deltoidiene. Ca în cazul insulinelor umane, viteza și nivelul absorbției 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 aceleiași regiuni anatomice.

### **III. Monitorizarea tratamentului**

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

### **IV. Contraindicații**

Hipersensibilitate la insulina detemir sau la oricare dintre excipienți

### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

1. 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 acțiune al uneia sau al ambelor componente se va modifica. Amestecarea Levemir cu analogi de insulină cu acțiune rapidă, de exemplu insulină aspart, are ca rezultat un profil de acțiune cu un efect maxim mai scăzut și mai întârziat comparativ cu cel al injectării separate. De aceea, amestecarea insulinei cu acțiune rapidă și a Levemir trebuie evitată.

3. Sarcina și alăptarea. Nu există experiență clinică în ceea ce privește administrarea de insulină detemir în timpul sarcinii și alăptării.

### **VI. Reacții adverse**

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

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

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

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

## **DCI: INSULINUM GLARGINE**

Insulina glargin (Lantus(R)) este un analog de insulină umană cu durată lungă de acțiune produs prin tehnologia ADN-ului recombinant pe tulpini de *Escherichia coli* (K12). Fiecare ml conține insulină glargin 100 Unități (echivalent cu 3,64 mg insulină).

### **I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina glargina**

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

### **II. Doze și mod de administrare**

1. Lantus(R) trebuie administrat o dată pe zi, oricând în timpul zilei, însă la aceeași oră în fiecare zi.

2. La copii cu vârsta de 6 ani sau peste, eficacitatea și siguranța Lantus(R) au fost demonstrate numai în cazul în care se administrează seara.

3. În caz de control insuficient al glicemiei sau de tendință la episoade hiper- sau hipoglicemice, înainte de a lua în considerare ajustarea dozei, trebuie verificate complianța pacientului la regimul de tratament prescris, locurile de injectare, corectitudinea tehnicii de injectare și toți ceilalți factori relevanți.

4. Nu există diferențe relevante clinic ale concentrației plasmatice a insulinei sau ale valorilor glicemiei după injectarea Lantus(R) în regiunea abdominală, deltoidiană sau a coapsei. În cadrul aceleiași regiuni, locurile injectării trebuie alternate de la o injecție la alta.

5. Lantus(R) se administrează pe cale subcutanată.

6. Lantus nu trebuie administrat intravenos. Durata prelungită de acțiune a Lantus(R) este dependentă de injectarea sa în țesutul subcutanat. Administrarea intravenoasă a dozei uzuale subcutanate poate determina hipoglicemie severă.

7. **Dozele și momentul administrării Lantus(R) trebuie adaptate individual.** La pacienții cu diabet zaharat tip 2, Lantus poate fi administrat și în asociere cu antidiabetice orale.

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

Din punct de vedere al regimurilor de titrare a dozei, studiile clinice efectuate în diabetul zaharat tip 2 au evidențiat două modalități practice și eficiente de ajustare a dozei și anume:

- **Algoritmul Treat-To-Target:** Doza de start pentru Lantus(R) (insulina glargina) este de 10 UI/zi și se ajustează săptămânal în funcție de media valorilor glicemiei din ultimele 3 zile, obiectivul fiind obținerea unei glicemii bazale mai mici sau egale cu 100 mg/dL. Ajustarea dozelor se va face conform recomandărilor din tabelul atașat:

Media glicemiilor bazale determinate prin automonitorizare	Ajustarea dozei 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 și 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 conține o insulină cu acțiune intermediară sau de lungă durată cu un regim terapeutic care conține Lantus(R), pot fi necesare modificarea dozei de insulină bazală și ajustarea tratamentului antidiabetic concomitent (doza și momentul administrării suplimentare de insuline regular sau analogi de insulină cu acțiune rapidă sau doza de antidiabetice orale). Pentru a reduce riscul de hipoglicemie nocturnă sau matinală precoce, pacienții 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 puțin parțial, prin creșterea dozei de insulină injectată la ora mesei, după această perioadă regimul terapeutic trebuie adaptat în mod individualizat. Ca și în cazul altor analogi de insulină, pacienții care necesită doze mari de insulină datorită prezenței anticorpilor anti-insulină umană pot să manifeste un răspuns la insulină mai bun cu Lantus(R).

### III. Monitorizarea tratamentului

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

### IV. Contraindicații



Hipersensibilitate la insulina glargin sau la oricare dintre excipienți.

#### **IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Datorită experienței limitate, eficacitatea și siguranța Lantus nu au putut fi stabilite la copii cu vârsta sub 6 ani, la pacienții cu insuficiență hepatică sau la pacienții cu insuficiență renală moderată/severă.

Sarcina și alăptarea.

Pentru insulina glargin nu sunt disponibile date clinice din studii controlate privind utilizarea sa la în cursul sarcinii și alăptării.

#### **VI. Reacții adverse**

Hipoglicemia, în general cea mai frecventă reacție adversă la tratamentul cu insulina, poate să apară dacă doza de insulină este prea mare în raport cu necesarul de insulină. Momentul apariției hipoglicemiei depinde de profilul de acțiune al insulinelor utilizate și, de aceea, se modifică atunci când se schimbă regimul terapeutic. Datorită furnizării mai prelungite de insulină bazală de către Lantus, este mai puțin de așteptat o hipoglicemie nocturnă și mai mult de așteptat o hipoglicemie matinală precoce. Se recomandă prudență deosebită și sporirea supravegherii glicemiei la pacienții la care episoadele hipoglicemice pot avea o relevanță clinică particulară, cum sunt cei cu stenoză semnificativă a arterelor coronare sau a vaselor cerebrale (risc de complicații cardiace sau cerebrale ale hipoglicemiei), precum și la cei cu retinopatie proliferativă, mai ales dacă nu au fost tratați prin fotocoagulare (risc de amauroză tranzitorie consecutivă hipoglicemiei)

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

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

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

#### **DCI: COMBINAȚII (PIOGLITAZONUM + METFORMIN)**

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

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

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

#### **II. Doze și mod de administrare**

1. Doza obișnuită de Competact este de 30 mg/zi pioglitazonă plus 1700 mg/zi clorhidrat de metformină (această doză se obține 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 creșterea treptată a dozei de pioglitazonă (adăugată dozei optime de metformină). Dacă este adecvat din punct de vedere clinic, se poate lua în considerare trecerea directă de la monoterapia cu metformină la Competact.

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

#### **III. Contraindicații**

Competact este contraindicat la pacienții cu:

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți
- Insuficiență cardiacă sau antecedente de insuficiență cardiacă (stadiile NYHA de la I la IV)
- Boală cronică sau acută, care ar putea determina hipoxie tisulară, cum ar fi insuficiență cardiacă sau respiratorie, infarct miocardic recent, șoc
- Insuficiență hepatică

- Intoxicație acută cu alcool, alcoolism
- Cetoacidoză diabetică sau precomă diabetică
- Insuficiență sau disfuncție renală (clearance-ul creatininei < 60 ml/min).
- Afecțiuni acute cu potențial de deteriorare a funcției renale, cum ar fi:
  - Deshidratare
  - Infecție severă
  - Șoc
- Administrare intravasculară de substanțe de contrast cu iod
- Alăptare

#### IV. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie probată la intervale regulate de 1 - 3 luni.
2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun și postprandială (acolo unde este posibil și a HbA1c).
3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

#### V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

**1. Acidoza lactică:** acidoza lactică este o complicație metabolică foarte rară, dar gravă, care poate apărea în urma acumulării de metformină.

**2. Funcția renală:** deoarece metformina este excretată prin rinichi, concentrațiile serice de creatinină trebuie determinate periodic:

- cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală
- cel puțin de două până la patru ori pe an la pacienții cu concentrații serice de creatinină la limita superioară a valorilor normale și la persoanele vârstnice

**3. Intervenția chirurgicală:** Deoarece Competact conține clorhidrat de metformină, tratamentul trebuie întrerupt cu 48 de ore înainte de o intervenție chirurgicală la alegerea pacientului, cu anestezie generală, și de regulă nu trebuie reluat mai devreme de 48 de ore după aceea.

**4. Administrarea unei substanțe de contrast care conține iod:** Administrarea intravasculară a unor substanțe de contrast care conțin iod, în cadrul investigațiilor radiologice, poate determina insuficiență renală. De aceea, datorită substanței active metformina, administrarea de Competact trebuie întreruptă înainte de efectuarea analizei respective, sau la momentul efectuării analizei, și nu trebuie reluată mai devreme de 48 de ore după aceea și numai după ce funcția renală a fost reevaluată și s-a constatat că este normală.

**5. Retenția de lichide și insuficiența cardiacă:** pioglitazona poate determina retenție de lichide, care poate exacerba sau precipita insuficiența cardiacă. Când sunt tratați pacienți care au cel puțin un factor de risc pentru dezvoltarea insuficienței cardiace congestive (de exemplu infarct miocardic în antecedente sau boală arterială coronariană simptomatică), medicii trebuie să inițieze tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă și să crească doza gradat. Deoarece insulina și pioglitazona sunt asociate cu retenția de lichide, administrarea concomitentă de insulină și Competact poate crește riscul de edem. Administrarea de Competact trebuie întreruptă dacă apar orice semne de deteriorare a statusului cardiac.

**6. Monitorizarea funcției hepatice:** se recomandă ca pacienții tratați cu Competact să fie periodic monitorizați din punct de vedere a valorilor enzimelor hepatice. La toți pacienții, valorile enzimelor hepatice trebuie verificate înainte de începerea tratamentului cu Competact. Tratamentul cu Competact nu trebuie început la pacienții cu valori inițiale 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 funcție 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 apariția icterului, tratamentul medicamentos trebuie întrerupt.

**7. Creșterea în greutate:** În cadrul studiilor clinice efectuate cu pioglitazonă, au existat dovezi de creștere în greutate dependentă de doză, care poate fi datorată acumulării de țesut adipos și în unele cazuri

asociată cu retenția de fluide. În unele cazuri creșterea în greutate poate fi un simptom al insuficienței cardiace; prin urmare, greutatea trebuie ținută sub supraveghere atentă.

**8. Hipoglicemia:** Pacienții cărora li se administrează pioglitazonă în dublă asociere cu o sulfoniluree pot prezenta risc de hipoglicemie dependentă de doză și, o scădere a dozei de sulfoniluree poate fi necesară.

**9. Tulburările oculare:** S-au raportat cazuri de primă apariție sau de agravare a edemului macular diabetic cu scăderea acuității vizuale la tiazolidinedione, inclusiv pioglitazona.

**10. Ovarele polichistice:** Ca urmare a îmbunătățirii acțiunii insulinei, tratamentul cu pioglitazonă la pacientele cu ovare polichistice poate determina reluarea ovulației.

**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 și la femeile aflate în perioada fertilă care nu folosesc metode de contracepție. Nu se cunoaște dacă alăptarea determină expunerea copilului mic la medicament. De aceea, Competact nu trebuie utilizat de către femeile care alăptează.

## VI. Reacții adverse

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

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

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

## DCI: COMBINAȚII (ROSIGLITAZONUM + METFORMIN)

Substanța activă: fiecare comprimat conține rosiglitazonă 1, 2 sau 4 mg (sub formă de maleat de rosiglitazonă) și 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 pacienților cu diabet zaharat de tip 2, în special al pacienților 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 derivați de sulfoniluree, la pacienții cu control glicemic insuficient în ciuda terapiei orale duble cu doza maximă tolerată de metformină și un derivat de sulfoniluree.

### II. Doze și mod de administrare

Doza uzuală inițială 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)

- Pacienții tratați cu metformină și sulfoniluree: când este cazul, tratamentul cu AVANDAMET poate fi inițiat la o doză de 4 mg pe zi de rosiglitazonă, cu doza de metformină care să substituie doza deja administrată. Creșterea dozei de rosiglitazonă la 8 mg pe zi trebuie efectuată cu prudență, după o evaluare clinică adecvată în scopul determinării riscului pacientului de a dezvolta reacții adverse corelate cu retenția hidrică

- Pacienții care utilizează tripla terapie: când este cazul, AVANDAMET poate substitui rosiglitazonă și metformină 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 eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie evaluată la intervale regulate, de 1 - 3 luni.
2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun și postprandiale (acolo unde este posibil, și a HbA1c).
3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.
4. După atingerea și menținerea țintelor terapeutice se va testa posibilitatea menținerii acestora în condițiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.

### IV. Contraindicații

AVANDAMET este contraindicat la pacienții cu:

- **hipersensibilitate la rosiglitazonă, clorhidrat de metformină sau la oricare dintre excipienți**
- insuficiență cardiacă sau antecedente de insuficiență cardiacă (stadii NYHA I - IV)
- un sindrom coronarian acut (angină instabilă, IMA NonST și IMA ST)
- afecțiuni acute sau cronice care pot determina hipoxie tisulară cum sunt:
  1. insuficiență cardiacă sau respiratorie
  2. infarct miocardic recent
  3. șoc
- insuficiență hepatică
- intoxicație acută cu alcool, alcoolism
- cetoacidoză diabetică sau pre-comă diabetică
- insuficiență renală sau disfuncție renală, de exemplu valori ale creatininemiei > 135 μmol/l la bărbați și > 110 μmol/l la femei și/sau clearance al creatininei < 70 ml/min
- afecțiuni acute care au potențialul de a altera funcția renală, cum sunt:
  1. deshidratare
  2. infecție severă
  3. șoc
- administrare intravasculară a substanțelor de contrast iodate
- alăptare.

### V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

**1. Acidoza lactică.** Acidoza lactică este o complicație metabolică foarte rară, dar severă, care poate să apară datorită acumulării metforminei.

**2. Funcția renală.** Deoarece metformina este excretată prin rinichi, valorile creatininemiei trebuie măsurate periodic:

- cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală
- cel puțin de două sau patru ori pe an la pacienții cu valori ale creatininemiei.

**3. Intervenții chirurgicale** Deoarece AVANDAMET conține clorhidrat de metformină, tratamentul trebuie întrerupt cu 48 ore înaintea unei intervenții chirurgicale programate cu anestezie generală și, de obicei, nu trebuie reluat mai devreme de 48 ore după aceasta.

**4. Administrarea substanțelor de contrast iodate** Administrarea intravasculară a substanțelor de contrast iodate în cadrul examinărilor radiologice poate determina insuficiență renală. Astfel, datorită substanței active, metformină, tratamentul cu AVANDAMET trebuie întrerupt înainte de sau la momentul testului și nu va fi reluat mai devreme de 48 ore, numai după ce funcția renală a fost reevaluată și în cazul în care aceasta rămâne normală.

**5. Retenția hidrică și insuficiența cardiacă** Tiazolidindionele pot determina retenție hidrică care poate exacerba sau declanșa semne sau simptome de insuficiență cardiacă congestivă. Rosiglitazona poate determina retenție hidrică dependentă de doză. Toți pacienții, îndeosebi cei cărora li se administrează concomitent terapie cu insulină, dar și cu sulfoniluree, cei cu risc de insuficiență cardiacă și cei cu rezervă cardiacă mică, trebuie monitorizați cu privire la semnele și simptomele de reacții adverse corelate cu retenția hidrică, inclusiv creșterea greutateii corporale și insuficiența cardiacă. Tratamentul cu

AVANDAMET trebuie întrerupt dacă survine orice deteriorare a funcției cardiace. Utilizarea AVANDAMET în asociere cu o sulfoniluree sau insulină poate determina creșterea riscului de retenție hidrică și insuficiență cardiacă. În luarea deciziei de a începe administrarea AVANDAMET în asociere cu o sulfoniluree trebuie să se ia în considerare terapii alternative. Se recomandă creșterea monitorizării pacientului dacă AVANDAMET este administrat în asociere în special cu insulina, dar și cu o sulfoniluree.

**6. Cardiopatia ischemică** Datele disponibile indică faptul că tratamentul cu rosiglitazona poate fi asociat cu un risc crescut de apariție a evenimentelor cardiace ischemice. Sunt disponibile date limitate din studiile clinice la pacienții cu boală cardiacă ischemică și/sau boală arterială periferică. De aceea, ca măsură de precauție, nu este recomandată utilizarea rosiglitazonei la acești pacienți, în special la cei cu simptome de ischemie cardiacă.

**7. Monitorizarea funcției hepatice** La toți pacienții, trebuie măsurate enzimele hepatice, înainte de începerea tratamentului cu AVANDAMET și ulterior, periodic, în funcție de considerentele clinice. Tratamentul cu AVANDAMET nu trebuie inițiat la pacienții cu o valoare inițială 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 pacienți apar simptome sugestive de disfuncție hepatică, cum sunt greață ce nu poate fi explicată prin alte cauze, vărsături, dureri abdominale, fatigabilitate, anorexie și/sau urină închisă la culoare, trebuie controlate enzimele hepatice. Decizia privind continuarea tratamentului cu AVANDAMET trebuie luată în funcție de examenul clinic, în așteptarea rezultatelor analizelor de laborator. Dacă apare icter, tratamentul trebuie întrerupt.

**8. Tulburări oculare** Există posibilitatea apariției edemului macular la TZD; dacă pacienții raportează tulburări de vedere se impune consult de specialitate.

**9. Creșterea greutății corporale** În cadrul studiilor clinice cu rosiglitazonă s-a observat creștere 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 retenției hidrice, care se poate asocia cu insuficiență cardiacă.

**10. Anemia** Tratamentul cu rosiglitazonă este asociat cu scăderea valorii hemoglobinei corelată cu doza. La pacienții cu valori mici ale hemoglobinei înainte de începerea tratamentului, există risc crescut de anemie în timpul administrării AVANDAMET.

**11. Hipoglicemia** Pacienții cărora li se administrează AVANDAMET în asociere cu o sulfoniluree sau insulină pot prezenta risc de hipoglicemie corelată cu doza. Poate fi necesară creșterea monitorizării pacientului și reducerea dozei medicamentului asociat.

**12. Tulburări osoase** Riscul de fractură (la nivelul piciorului, mâinii și brațului) trebuie luat în considerare în îngrijirea pacienților tratați cu rosiglitazonă, în special al celor de sex feminin.

**13. Alte precauții** Ca urmare a ameliorării reactivității la insulină, la pacientele cu anovulație datorită rezistenței la insulină, este posibilă reluarea ovulației. Pacientele trebuie avertizate asupra riscului de apariție a sarcinii. Deoarece comprimatele AVANDAMET conțin lactoză nu trebuie utilizate de pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză.

## VI. Reacții adverse

În continuare, sunt prezentate reacțiile adverse pentru fiecare componentă a AVANDAMET.

Reacții adverse asociate cu metformina: tulburări gastrointestinale, tulburări metabolice și de nutriție (acidoză lactică, deficit de vitamina B12), tulburări ale sistemului nervos (gust metallic), tulburări hepatobiliare (tulburări ale funcției hepatice, hepatită) afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat (urticarie, eritem, prurit)

Reacții adverse asociate cu rosiglitazona: tulburări hematologice și limfatice (anemie, leucopenie, trombocitopenie, granulocitopenie) tulburări metabolice și de nutriție (hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, hiperlipemie, creștere în greutate, creșterea apetitului), hipoglicemie, tulburări ale sistemului nervos (amețeală, cefalee, hipoestezie, insomnie), tulburări cardiace (insuficiență cardiacă, cardiopatie ischemică), tulburări musculo-scheletice (fracturi frecvente).

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

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

### **DCI: COMBINAȚII (ROSIGLITAZONUM + GLIMEPIRIDUM)**

Substanța activă: fiecare comprimat conține conține maleat de rosiglitazonă, echivalent cu rosiglitazonă 4 mg și glimepiridă 4 mg.

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

AVAGLIM este indicat pentru tratamentul pacienților cu diabet zaharat de tip 2, care nu pot obține un control glicemic suficient cu ajutorul dozelor optime de sulfoniluree administrată în monoterapie, și pentru care metformina nu este adecvată, datorită contraindicațiilor sau intoleranței.

#### **II. Doze și mod de administrare**

1. Tratamentul cu AVAGLIM trebuie individualizat pentru fiecare pacient. Înainte de inițierea tratamentului cu AVAGLIM trebuie efectuată o evaluare clinică adecvată pentru a stabili riscul pacientului de apariție a hipoglicemiei. AVAGLIM trebuie administrat o dată pe zi, cu puțin 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 și 4 mg glimepiridă (administrată sub forma unui comprimat de AVAGLIM 8 mg/4 mg, o dată pe zi).

3. Creșterea dozei de rosiglitazonă la 8 mg pe zi trebuie efectuată cu prudență, după o evaluare clinică adecvată în scopul determinării riscului pacientului de a dezvolta reacții adverse corelate cu retenția hidrică.

4. În cazul în care apar simptome de hipoglicemie, pacientul trebuie să revină la terapia asociată și să ajusteze doza de glimepiridă în funcție de necesități.

#### **III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

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

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

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

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

#### **IV. Contraindicații**

Utilizarea AVAGLIM este contraindicată în cazul pacienților care prezintă:

- hipersensibilitate la rosiglitazonă, glimepiridă, alte sulfoniluree sau sulfonamide, sau la oricare dintre excipienți

- insuficiență cardiacă sau antecedente de insuficiență cardiacă (clasele NYHA I - IV)

- un sindrom coronarian acut (angină instabilă, IMA NonST și IMA ST)

- insuficiență hepatică

- insuficiență renală severă, și anume clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min (inclusiv dializă renală)

- diabet zaharat insulino-dependent

- cetoacidoză diabetică sau comă diabetică.

#### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

1. Deoarece nu este indicată utilizarea AVAGLIM în asociere cu metformina, nu trebuie folosit în cadrul triplei terapii orale a diabetului zaharat.

**2. Hipoglicemia** Pacienții tratați cu AVAGLIM pot avea un risc crescut de apariție a hipoglicemiei dependente de doză.

**3. Retenția hidrică și insuficiența cardiacă** Tiazolidindionele pot determina retenție hidrică care poate agrava sau precipita semnele sau simptomele de insuficiență cardiacă congestivă. Rosiglitazona poate determina retenție hidrică dependentă de doză. Toți pacienții, în special cei cărora li se administrează concomitent terapie cu insulină, cei cu risc de insuficiență cardiacă și cei cu rezervă cardiacă redusă, trebuie monitorizați în privința semnelor și simptomelor de reacții adverse corelate cu retenția hidrică, inclusiv creșterea în greutate și insuficiența cardiacă. Dacă apare o deteriorare a statusului cardiac, administrarea rosiglitazonei trebuie întreruptă.

**4. Asocierea cu insulina** În studiile clinice a fost observată o incidență crescută a insuficienței cardiace atunci când rosiglitazona este utilizată în asociere cu insulina. Insulina trebuie adăugată terapiei cu rosiglitazonă doar în cazuri excepționale și sub monitorizare atentă.

**5. Cardiopatia ischemică** Datele disponibile indică faptul că tratamentul cu rosiglitazonă poate fi asociat cu un risc crescut de apariție a evenimentelor cardiace ischemice. Sunt disponibile date limitate din studiile clinice la pacienții cu boală cardiacă ischemică și/sau boală arterială periferică. De aceea, ca măsură de precauție, nu este recomandată utilizarea rosiglitazonei la acești pacienți, în special la cei cu simptome de ischemie cardiacă.

**6. Monitorizarea funcției hepatice** În cazul tuturor pacienților, valoarea enzimelor hepatice trebuie verificată înainte de începerea tratamentului cu AVAGLIM și apoi periodic, conform raționamentului medical. Tratamentul cu AVAGLIM nu trebuie instituit la pacienții care prezintă valori inițiale crescute ale enzimelor hepatice (ALAT > 2,5 ori limita superioară a valorilor normale) sau orice alt semn de afecțiune 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 mențin la valori > 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt. Dacă se observă apariția icterului, tratamentul medicamentos trebuie întrerupt.

**7. Tulburări oculare** După punerea pe piață, au fost raportate apariții sau agravări ale edemului macular diabetic, cu scăderea acuității vizuale, după folosirea tiazolidindionelor, inclusiv a rosiglitazonei.

**8. Pacienții cu insuficiență renală** Pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance al creatininei cuprins între 30 și 80 ml/min) pot avea un risc crescut de apariție a hipoglicemiei. Se recomandă monitorizarea atentă.

**9. Femeile cu cicluri anovulatorii, în perioada de premenopauză** Ca urmare a creșterii sensibilității la insulină, reluarea ciclurilor ovulatorii se poate produce la pacientele ale căror cicluri anovulatorii sunt determinate de rezistența la insulină.

**10. Creșterea în greutate** În cursul studiilor clinice efectuate cu rosiglitazona s-a evidențiat creșterea 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 retenției hidrice, care se poate asocia cu insuficiență cardiacă.

**11. Monitorizarea hematologică** Tratamentul cu rosiglitazonă se asociază cu scăderea dependentă de doză a valorilor hemoglobinei. În cazul pacienților care prezintă valori mici ale hemoglobinei înainte de începerea terapiei, în timpul tratamentului cu Avaglim există un risc crescut de apariție a anemiei. În cursul tratamentului cu AVAGLIM este necesară monitorizarea hematologică periodică (în special a numărului leucocitelor și trombocitelor).

**12. Tulburări osoase** Riscul de fractură (la nivelul piciorului, mâinii și brațului) trebuie luat în considerare în îngrijirea pacienților tratați cu rosiglitazonă, în special al celor de sex feminin.

**13. Intoleranța la lactosa** Deoarece comprimatele AVAGLIM conțin lactoză, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

**14. Sarcina și 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 și alăptării.

## VI. Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos pentru fiecare substanță activă, componentă a Avaglim.

Reacții adverse asociate cu rosiglitazona: tulburări hematologice și limfatice (anemie, leucopenie, trombocitopenie, granulocitopenie), tulburări metabolice și de nutriție (hipercolesterolemie,

hipertrigliceridemie, hiperlipemie, creștere în greutate, creșterea apetitului), hipoglicemie, tulburări ale sistemului nervos (amețeală cefalee, hipoestezie, insomnie), tulburări cardiace (insuficiență cardiacă, cardiopatie ischemică), tulburări musculo-scheletice (fracturi frecvente).

Reacții adverse asociate cu glimepirida: tulburări hematologice și limfatice (anemie, leucopenie, trombocitopenie, granulocitopenie), tulburări gastrointestinale, tulburări metabolice și de nutriție (hipoglicemie), tulburări hepatobiliare (tulburări ale funcției hepatice, hepatită), afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat (hipersensibilitate cutanată la lumină).

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

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

## **DCI: EXENATIDUM**

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

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

1. în terapia dublă în asociere cu:

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

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

2. în terapia triplă

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

3. În orice alt caz în care, în opinia medicului curant, starea clinică a pacientului impune administrarea de exenatidă.

### **II. Doze și mod de administrare**

Tratamentul cu EXENATIDUM trebuie inițiat cu 5 μg exenatidă per doză, administrate de două ori pe zi (BID) timp de cel puțin o lună, pentru a îmbunătăți tolerabilitatea. Ulterior, doza de exenatidă poate fi crescută la 10 μg BID pentru a îmbunătăți și 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 dimineață și 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 injecție a fost omisă, tratamentul trebuie continuat cu următoarea doză programată.

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

### **III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

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

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

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

### **IV. Contraindicații**



1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
2. EXENATIDA nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

## **V. Precauții**

1. La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei 50 - 80 ml/min), nu este necesară ajustarea dozajului EXENATIDA. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei: 30 - 50 ml/min), creșterea dozei de la 5 µg la 10 µg trebuie aplicată conservator. EXENATIDA nu este recomandat la pacienții cu nefropatii în stadiu terminal sau cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)
2. Pacienți cu insuficiență hepatică - La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozajului EXENATIDA
3. Copii și adolescenți - Nu există experiență la copii și la adolescenți sub 18 ani
4. Nu există date adecvate rezultate din utilizarea EXENATIDA la femeile gravide
5. Hipoglicemia - Atunci când se adaugă exenatida la terapia existentă cu metformină, poate fi continuată administrarea dozei curente de metformină, deoarece nu se anticipează risc crescut de hipoglicemie, în comparație cu administrarea metforminei în monoterapie. Atunci când exenatida se adaugă la terapia cu sulfoniluree, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree, pentru a reduce riscul de hipoglicemie
6. Doza de EXENATIDA nu necesită ajustări de la o zi la alta în funcție de glicemia auto-monitorizată. Cu toate acestea, auto-monitorizarea glicemiei poate deveni necesară, pentru ajustarea dozei sulfonilureelor
7. EXENATIDA nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat tip 2 care necesită insulinoterapie din cauza insuficienței celulelor beta
8. Injectarea intravenoasă sau intramusculară a EXENATIDA nu este recomandată.

## **VI. Reacții adverse**

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

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

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

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

## **DCI: INSULINUM LISPRO**

Humalog NPL este un analog de insulină cu profil al activității care este foarte asemănător cu acela al unei insuline bazale (NPH) pe o perioadă de aproximativ 15 ore. Humalog NPL este constituit din suspensie de protamină a insulinei lispro. Un ml conține 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulină lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli)

### **I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina lispro**

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

Datele de la un număr mare de sarcini expuse nu evidențiază nici o reacție adversă a insulinei lispro asupra sarcinii sau asupra sănătății fătului/nou-născutului.

### **II. Doze și mod de administrare:**

1. Doza de Humalog NPL este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile 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 brațelor, coapselor, feselor sau abdomenului. Utilizarea locurilor de injectare trebuie rotată, astfel încât același loc să nu fie folosit mai frecvent decât aproximativ o dată pe lună.

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

### **VIII. Monitorizarea tratamentului**

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

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

### **IV. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Hipoglicemia

### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

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

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

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

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

### **VI. Reacții adverse**

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

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

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

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

## **DCI: ALGLUCOSIDASUM ALFA**

### **I. Definiție**

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 țesuturile indivizilor afectați. A fost descrisă în urmă cu 50 ani.

Frecvența 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 miopia, de severitate variabilă, dar diferă prin vârsta de debut, implicarea altor organe și severitatea evoluției.

Cea mai severă este forma clasică (generalizată, infantilă), cu debut precoce la vârsta de sugar, caracterizată prin: cardiomegalie, hepatomegalie, hipotonie, cu evoluție infaustă înaintea vârstei de 2 ani, prin insuficiență cardio-respiratorie.

Boala Pompe poate debuta și după vârsta de sugar ("late-onset"), în copilărie, adolescență (forma juvenilă) sau chiar la vârsta de adult (din a doua până în a șasea decadă de vârstă) - forma adultă, în care este afectată, în mod esențial, musculatura scheletică, de obicei fără suferință cardiacă. Evoluția este, în general, lent progresivă (mai rapidă la cei cu debut la vârsta mai mică), conducând la invaliditate și - prin afectare musculară proximală - la insuficiență respiratorie.

Acumularea de glicogen este masivă la nivelul cordului, musculaturii scheletice și în ficat în forma generalizată și este mai redusă și limitată de obicei la musculatura scheletică în forma cu debut tardiv.

Criteriile diagnostice sunt nespecifice și specifice.

#### • Criteriile nespecifice:

- clinic:

- pentru forma infantilă: hipotonie musculară extremă, cardiomegalie, hepatomegalie și macroglosie (raportate la: 96%; 95%; 82% și respectiv 62% dintre pacienți), cu debut la sugar sau cel târziu până la 2 ani;
  - pentru forma juvenilă: hipotonie musculară, cardiomegalie, hepatomegalie și macroglosie (raportate la: 100%; 6%; 29% și respectiv 8% dintre pacienți, cu debut între 1 - 15 ani);
  - pentru forma adultă: miopatia, hepatomegalia și macroglosia (raportate la: 100%; 4% și respectiv 4% dintre pacienți), cu debut după vârsta de 15 ani.
- EMG: traseu de tip miogen;
  - Ecocardiografie; EKG;
  - ecografie hepatică (volum hepatic);
  - probe funcționale respiratorii (la vârsta la care este posibil);
  - enzime serice: PCK, TGP, TGO cu valori crescute;
  - biopsia musculară: conținut crescut de glicogen.

#### • Criterii specifice

- enzimatic: dozarea alfa-glucozidazei în leucocite (sau: fibroblaști, țesut muscular). Valoarea acesteia la pacienții cu forma infantilă este practic nulă; la cei cu debut tardiv, se situează de obicei sub 20% din valoarea marilor;

- molecular: analiza ADN pentru decelarea mutațiilor la nivelul genei  $\alpha$ -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 substituție 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:

- pacienți simptomatici cu diagnostic confirmat specific (enzimatic); acesta nefiind posibil deocamdată în țara noastră, se stabilește prin colaborarea cu laboratoare de profil din străinătate.

#### V. Monitorizarea tratamentului

- examen fizic;
- enzime musculare;
- ecocardiografie, EKG, ecografie hepatică;
- probe funcționale respiratorii (la vârsta la care este posibilă efectuarea acestora);
- chestionare de autoevaluare a calității vieții (la vârsta la care este posibil sau prin informații furnizate de părinți).

Singurul pacient din țara 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 (excepțional semnalat);

- lipsa de complianță la tratament.

**VII. Prescriptori:** medici în specialitatea: Pediatrie, Genetică Medicală, Medicină Internă.

## **DCI: RIMONABANTUM**

### **I. Definiția afecțiunii**

**Riscul cardiometabolic este definit ca riscul global de a dezvolta DZ tip 2 și boli cardiovasculare, inclusiv IMA și accident vascular cerebral.**

### **II. Stadializarea afecțiunii**

Criteriile ATP III pentru factorii de risc cardiometabolici:

FACTORI DE RISC CV		PARAMETRII
circumferința abdominală crescută	Bărbați	$\geq 102$ cm
	Femei	$\geq 88$ cm
Trigliceride crescute		$\geq 150$ mg/dL ( $\geq 1.7$ mmol/L)
HDL-colesterol scăzut	Bărbați	$< 40$ mg/dL ( $< 1.03$ mmol/L)
	femei	$< 50$ mg/dL ( $< 1.30$ mmol/L)
Hipertensiune	TA	$\geq 130/85$ mm Hg
Glicemie a jeun crescută		$\geq 110$ mg/dL ( $\geq 6.1$ mmol/L)

Pacienții supraponderali/obezi cu obezitate abdominală și diabet zaharat de tip 2, necontrolați adecvat cu monoterapie cu metformin (sau sulfoniluree) și cu dislipidemie aterogenă, reprezintă categoria cu cel mai mare risc cardiometabolic.

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

Pacienții cu vârstă de peste 18 ani, care au **cumulativ** următorii factori majori de risc cardiometabolic:

- Diabet zaharat tip 2;
- Control glicemic inadecvat sub tratament antidiabetic în monoterapie cu metformin sau sulfoniluree
- Supraponderalitate/obezitate ( $IMC > 27$  kg/m<sup>2</sup>) cu obezitate abdominală (obiectivată prin circumferința taliei de  $> 88$  cm la femeii, respectiv  $> 102$  cm la bărbați);
- Dislipidemie aterogenă (HDL colesterol scăzut  $< 40$  mg/dl la bărbați și  $< 50$  mg/dl la femeii; trigliceride crescute  $> 150$  mg/dl).

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

La pacienții care întrunesc condițiile de mai sus se inițiază și se continuă tratamentul cu Rimonabant 20 mg/zi. Doza de 20 mg/zi se menține pe tot parcursul tratamentului.

Efectul maximal apare după 6 luni de tratament continuu.

Întrucât este o condiție metabolică efectele benefice se mențin pe perioada tratamentului și se reduc progresiv la oprirea acestuia, până la nivelul inițial.

Durata maximă de urmărire în studii a fost de 2 ani.

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

Control clinic:

- la **o lună** (anamneză, examen clinic general care să includă obligatoriu măsurarea circumferinței taliei și a greutateii corporale; în funcție de aprecierea medicului curant, se poate recomanda la nevoie un consult psihologic/psihiatric pentru a exclude boala depresivă majoră)

- la **3 luni** (anamneză, examen clinic general care să includă obligatoriu măsurarea circumferinței taliei și a greutateii corporale; în funcție de aprecierea medicului curant se poate recomanda la nevoie un consult psihologic/psihiatric pentru a exclude boala depresivă majoră)

- la **6 luni** (anamneză, examen clinic general care să includă obligatoriu măsurarea circumferinței taliei și a greutateii corporale; în funcție de aprecierea medicului curant se poate recomanda la nevoie un consult psihologic/psihiatric pentru a exclude boala depresivă majoră)

- apoi **semestrial** (anamneză, examen clinic general care să includă obligatoriu măsurarea circumferinței taliei și a greutateii corporale)

Control biologic:

- la **fiecare 6 luni** (control glicemic, trigliceride, HDL-colesterol,  $\pm$  proteina C reactivă).

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

- pacienții cu boală depresivă majoră în curs și/sau cu tratament cu antidepresive în curs
- pacienții supraponderali/obezi fără factori de risc asociați

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

Nu se aplică.

#### VIII. Prescriptori

Tratamentul va fi inițiat numai de medicii specialiști endocrinologi, diabetologi, cardiologi, specialiști în medicină internă.

Prescripția poate fi continuată de medicii de familie.

### PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN DIABETUL ZAHARAT

Diabetul zaharat definește o tulburare metabolică care poate avea etiopatogenie multiplă, caracterizată prin modificări ale metabolismului glucidic, lipidic și proteic, rezultate din deficiența în insulinosecreție, insulinorezistență sau ambele și 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 predominanța insulinorezistenței asociată cu deficit relativ de insulină
• cu predominanța deficitului secretor asociat cu insulinorezistență
Alte tipuri specifice de diabet zaharat (rare)
Diabet Gestational (cu debut sau diagnosticat în cursul sarcinii)

CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ ȘI STADIALĂ A DIABETULUI

Stadii evolutive	Normoglicemie	Hiperglicemie			
Tipuri de diabet	Glicoreglare normală	Alterarea toleranței la gluc. Glicemie bazală modificată	Nu necesită insulină	Necesită insulină pentru control	Necesită insulină pentru supraviețuire
DZ tip 1	<----->	----->	----->	----->	----->
DZ tip 2	<----->	----->	----->	----->	----->
Alte tipuri specifice	<----->	----->	----->	----->	----->
Diabet gestațional	<----->	----->	----->	----->	----->

Întreaga lume se confruntă cu o pandemie de diabet zaharat tip 2, datorată occidentalizării modului de viață, îmbătrânirii populației, urbanizării, care au drept consecințe modificări ale alimentației, adoptarea unui stil de viață sedentar și dezvoltarea obezitității. Prevalența DZ diferă semnificativ în funcție de populația studiată, vârstă, sex, statutul socio-economic și stilul de viață. Predicțiile pentru anul 2025 sunt îngrijorătoare și conform aprecierilor ADA, prevalența DZ va atinge 9%.

Obiectivul protocolului este de a recomanda diabetologilor criteriile cele mai avantajoase din punct de vedere financiar și care păstrează în același timp calitatea îngrijirii persoanelor cu diabet zaharat (DZ). Deoarece insulina este utilizată în tratamentul ambelor tipuri de DZ, în cuprinsul protocolului se fac referințe la utilizarea insulinei atât în DZ de tip 2, cât și în DZ de tip 1.

DZ tip 2 este caracterizat prin insuficiența beta-celulară progresivă, rezistență la insulină și creșterea producției hepatice de glucoză. Diferitele modalități terapeutice reflectă atât acest caracter progresiv cât și heterogenitatea bolii rezultată, între altele, din asocierea în cote-părți diferite ale acestor defecte patogenetice principale.

Protocolul sugerează modalități generale de abordare terapeutică (farmacologice și nefarmacologice) în DZ nou descoperit, precum și pe parcursul istoriei naturale a bolii.

Țintele terapeutice sunt cele menționate în ghidurile IDF, ADA și EASD. Aplicarea lor va fi însă individualizată în funcție de situația clinică, vârstă, prezența comorbidităților și de speranța de viață.

### Tratamentul nefarmacologic

Scop: modificarea stilului de viață.

Se bazează pe educație medicală terapeutică, vizând în principal dietoterapia și efortul fizic.

Tratamentul nefarmacologic este menținut obligatoriu pe tot parcursul bolii.

Poate fi încercat, ca unică modalitate terapeutică, doar la pacienții cu forme ușoare de DZ (de exemplu la pacienții la care după 3 luni de terapie cu metformin, în doze minime, se ating țintele terapeutice).

### Tratamentul farmacologic

Antidiabetice orale:

- în monoterapie
- în terapie combinată

Insulinoterapia

### Antidiabeticele orale

#### 1. Monoterapia

Biguanidele sunt prima opțiune terapeutică, de la dg. DZ.

În cazul în care pacientul prezintă intoleranță la biguanide și are  $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$  se indică monoterapie cu sulfonilureice.

Inițial dozele de biguanide vor fi mici, cu posibilitatea creșterii ulterioare, în funcție de toleranță și răspuns.

Eficiența tratamentului se evaluează la 1 - 3 luni.

Dacă nu se obțin țintele terapeutice, în condițiile complianței la tratament și regim alimentar, se poate trece la terapie combinată. În privința acesteia, prima opțiune este un sulfonilureic.

#### 2. Terapia orală combinată

Se instituie când:

a. monoterapia orală este inefficientă

b. la pacienți cu DZ tip 2 nou descoperit, cu glicemie a jeun  $\geq 240 \text{ mg/dL}$ , dar  $< 300 \text{ mg/dL}$  (corpi cetonici urinari absenți) și/sau  $HbA1c \geq 9,0\%$  dar  $< 10,5\%$ :

-  $BMI \geq 25 \text{ Kg/m}^2$ :

biguanide asociate cu sulfonilureice sau tiazolidindione. Dozele vor fi titrate, în funcție de răspunsul glicemic, eventual până la atingerea dozelor "maximale".

În cazul în care, sub tratament cu doze maximale în terapie combinată dublă, țintele glicemice nu pot fi atinse sau menținute (la pacient compliant), este indicată instituirea insulinoterapiei sau asocierea triplă de ADO.

-  $BMI < 25 \text{ Kg/m}^2$ :

dacă simptomatologia nu este pregnantă, se poate institui tratamentul combinat: Sulfonilureic + biguanid până la atingerea dozelor maximale.

Dacă simptomatologia hiperglicemică este pregnantă (sete, poliurie) și se însoțește de scădere ponderală, se poate opta pentru insulinoterapie (de preferat, dar nu obligator, insulină rapidă în trei prize, inițial). Ulterior, pe parcursul spitalizării tratamentul se poate individualiza prin adoptarea schemei de tratament cu insulină care servește cel mai bine sănătatea și calitatea vieții pacientului, sau se poate tenta farmacoterapia orală, dacă sunt premise de succes.

În funcție de comorbidități, contraindicații sau intoleranța la ADO, se poate opta de la început pentru tratament cu insulină.

c. glicemia a jeun  $\geq 300$  mg/dL și/sau HbA1c  $\geq 10,5\%$ . În această situație de obicei spitalizarea este necesară și, cel puțin inițial, se impune tratamentul cu insulină. În funcție de evoluția ulterioară (echilibrare metabolică rapidă, necesar de insulină în scădere) se poate încerca înlocuirea insulinoterapiei cu farmacoterapie orală.

### 3. Insulinoterapia

Conform UKPDS, în momentul diagnosticului, pacienții cu DZ tip 2 prezintă o reducere cu 50% a funcției beta-celulare. Ulterior, funcția beta-celulară continuă să scadă progresiv cu o rată de aproximativ 4% pe an. În consecință, mai devreme sau mai târziu, un procent important al bolnavilor cu DZ tip 2 devin insulinonecesitanți.

În funcție de anumite stări sau comorbidități, insulinoterapia este indicată în:

- sarcină și lactație, intervenții chirurgicale, boli hepatice sau renale într-o fază evolutivă avansată, stări acute severe.

- pacienții care nu tolerează ADO sau au contraindicații la ADO

- la pacienții cu terapie orală în doze maxime care, în pofida complianței la tratament, nu pot atinge țintele terapeutice.

- la pacienții cu DZ tip 2 nou descoperit cu glicemia a jeun  $\geq 300$  mg/dL și/sau HbA1c  $> 10,5\%$ .

- la pacienții care, în lipsa altor comorbidități, prezintă scădere ponderală progresivă.

- când medicul curant consideră oportun acest lucru.

### Inițierea insulinoterapiei

Opțiunile obișnuite sunt:

- insulină bazală: se folosește insulina intermediară sau cu durată de acțiune prelungită (24 ore)

- insulină bifazică

- asociere de insulină bazală cu insulină prandială (cu acțiune rapidă sau scurtă)

La pacienții cu insuficiență 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 acțiune) administrată la culcare (8 - 10 unități inițial) asociată cu ADO în cursul zilei. Dozele de insulină se titrează pentru obținerea 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 secreție suficientă de insulină endogenă pentru a menține euglicemia în cursul zilei, se trece la tratament cu 2 injecții pe zi de insulină intermediară bazală sau premixată (bifazică) sau la o schemă cu injecții multiple de insulină.

Țintele terapeutice vor fi adaptate în funcție de speranța de viață, de comorbidități, de posibilitățile pacientului de automonitorizare și control.

### ȚINTELE GLICEMICE

#### IDF

	Risc scăzut	Risc arterial	Risc microvascular
HbA1c	$\leq 6,5\%$	$> 6,5\%$	$> 7,5\%$
Glicemia a jeun	$< 110$	$\geq 110$	$> 125$
și preprandial:			
(plasma venoasă) mg/dl			
Glicemia în sânge			
Capilar (mg/dl) a jeun:	$< 100$	$\geq 100$	$\geq 110$
postprandial:	$< 135$	$\geq 135$	$> 160$

#### 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. Eficiența terapiei trebuie urmărită la intervale regulate, prin determinarea glicemiei bazale, glicemiei postprandiale, HbA1c.
2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun și postprandială (acolo unde este posibil și a HbA1c).
3. Schemele terapeutice înstituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse.
4. La rezultate similare (în termenii țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport eficiență-cost cât mai bun.
5. După atingerea și menținerea țintelor terapeutice se va testa posibilitatea menținerii acestora în condițiile 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 eșec al dublei asocieri de ADO, precoce a insulinoterapiei.
8. Beneficiile specifice ale sulfonilureicelor se datorează și altor efecte, independente de puterea lor hipoglicemiantă. Deoarece hipoglicemia este mai puțin frecventă în cursul tratamentului cu gliquidona, glipizid, gliclazid sau glimepirid (comparativ cu tratamentul cu glibenclamid), acestea prezintă un avantaj terapeutic la pacienții vârstnici, vulnerabili la hipoglicemie, cu insuficiență renală moderată (clearance la creatinină > 60 mg/dl) și cu risc cardiovascular crescut (nu împiedică preconditionarea ischemică).
9. Gliquidona, fiind lipsită de eliminare renală, și glipizida pot fi administrate la pacienții cu insuficiență renală cronică moderată.
10. Tratamentul cu sulfonilureice va fi nuanțat în funcție de situațiile 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 aceeași potență, are prețul 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 pacienți hiperglicemia postprandială este principalul contributor la creșterea HbA1c. În cadrul acestei categorii vor fi selectați cei la care modul de viață nu le permite un număr fix de mese zilnice și un orar regulat al lor.
12. Tiazolidindionele (TZD): în monoterapie pot fi administrate în terapia persoanelor cu DZ tip 2, supraponderali, cu stigmatul sindromului metabolic, care au intoleranță la biguanide (sau contraindicații) și la care nu există contraindicații pentru TZD. De asemenea, pot fi administrate în asociere cu biguanide dacă monoterapia cu biguanide nu duce la atingerea țintelor terapeutice, în cazurile indicate. Prezentăm protocol separat.
13. Inhibitorii dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4) ameliorează controlul glicemic prin medierea creșterii valorilor hormonilor endogeni activi. Hormonii endogeni, care includ peptidul 1 glucagon-like (PGL-1) și polipeptidul insulinotrop dependent de glucoză (IG), sunt eliberați din intestin pe tot parcursul zilei, iar concentrațiile lor cresc ca răspuns la ingestia de alimente. Acești hormoni fac parte dintr-un sistem endogen implicat în reglarea fiziologică a homeostaziei glucozei. Când concentrațiile glucozei în sânge sunt normale sau crescute, PGL-1 și IG cresc sinteza și 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 îmbunătățirea răspunsului celulelor beta la glucoză și stimularea biosintezei și eliberării insulinei. În cazul unor concentrații mai mari de insulină, preluarea glucozei în țesuturi este crescută. În plus, PGL-1 reduce secreția de glucagon din celulele alfa pancreatice. Concentrațiile reduse de glucagon, împreună cu concentrațiile mai mari de insulină, duc la o producție hepatică mai redusă de glucoză, determinând scăderea glicemiei. Efectele PGL-1 și IG sunt dependente de glucoză, astfel încât atunci când concentrațiile glucozei în sânge sunt mici nu se observă stimularea eliberării de insulină și supresia secreției de glucagon de către PGL-1. Atât pentru PGL-1 cât și pentru IG, stimularea eliberării de insulină este intensificată atunci când glucoza crește peste concentrațiile normale. În plus, PGL-1 nu afectează răspunsul normal al glucagonului la hipoglicemie. Activitatea PGL-1 și IG este limitată de enzima DPP-4, care hidrolizează rapid hormonii endogeni în metaboliți inactivi. Inhibitorii dipeptidil peptidazei 4 împiedică hidroliza hormonilor endogeni de către DPP-4, crescând astfel concentrațiile plasmatice ale formelor active de PGL-1 și IG. Prin creșterea valorilor hormonilor endogeni activi, inhibitorii dipeptidil peptidazei 4 crește eliberarea de insulină și scade valorile de glucagon, într-un mod dependent de glucoză. La pacienții cu diabet zaharat tip 2 cu



hiperglicemie, aceste modificări ale valorilor insulinei și glucagonului determină scăderea hemoglobinei A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) și scăderea glicemiei a jeun și postprandiale. Prezentăm protocol separat.

14. Exenatida este un mimetic al incretinei care manifestă câteva acțiuni antihyperglicemice ale peptidei 1 asemănătoare glucagonului (GLP-1). Secvența de aminoacizi a exenatidei se suprapune parțial cu cea a GLP-1 uman. S-a demonstrat că exenatida activează în vitro receptorul uman GLP-1 mecanismul de acțiune fiind mediat de AMP ciclic și/sau de alte căi intracelulare de semnalizare. Exenatida crește, în mod dependent de glucoză, secreția de insulină din celulele pancreatice beta. Pe măsură ce concentrațiile sanguine ale glucozei scad, secreția de insulină se reduce. Atunci când exenatida a fost utilizată în asociere numai cu metformina, nu s-a observat creșterea incidenței hipoglicemiei față de asocierea placebo cu metformină, ceea ce s-ar putea datora acestui mecanism insulinotrop dependent de glucoză. Exenatida suprimă secreția de glucagon, despre care se știe că este inadecvat crescută în diabetul tip 2. Concentrațiile de glucagon mai mici duc la scăderea producției hepatice de glucoză. Cu toate acestea, exenatida nu alterează răspunsul glucagonic normal și alte răspunsuri hormonale la hipoglicemie. Exenatida încetinește golirea stomacului, reducând, astfel, rata cu care apare în circulație 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 și 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 funcție de preparat, interval adesea nerespectat de către pacient, fapt ce diminuează conveniența și complianța la tratament, cu consecințe negative asupra controlului metabolic. De asemenea, variabilitatea, riscul crescut de hipoglicemie (în special nocturnă) și câștigul ponderal sunt neajunsuri ale tratamentului cu insulină umană, care împiedică tratamentul "agresiv" în vederea obținerii țintelor glicemice.

Cu scopul depășirii acestor limitări ale insulinelor umane, au fost dezvoltate și lansate analogii de insulină, care după profilul lor de acțiune sunt: rapizi (prandiali), bazali și premixați (cu acțiune duală).

**Analogii de insulină cu acțiune rapidă** (Humalog, NovoRapid, Apidra), indiferent de locul injectării subcutanate au o absorbție mai rapidă, o concentrație maximă crescută instalată rapid și o durată de acțiune mai scurtă în comparație 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 îmbunătățit cu risc scăzut de hipoglicemie (în special severă și nocturnă).

**Analogii de insulină bazală** (Lantus, Levemir) oferă controlul glicemiei bazale pe o durată de 24 de ore, fără vârf pronunțat de acțiune. Variabilitatea și riscul de hipoglicemie sunt scăzute în comparație cu insulinele umane bazale. Ambii analogi bazali pot fi folosiți atât în tipul 1 de diabet cât și în tipul 2 (atât în combinație cu ADO cât și ca parte a unei scheme bazal-bolus). Pentru insulina Levemir, avantajul asupra câștigului ponderal a fost demonstrat constant în studiile din diabetul zaharat tip 1 cât și 2.

**Analogii premixați de insulină, cu acțiune duală** (Humalog Mix 25, 50 și NovoMix 30) conțin atât analogul rapid (lispro și respectiv aspart) în amestecuri fixe de 25, 50 și respectiv 30% alături de insulina cu acțiune prelungită. Prezența analogului rapid (lispro și respectiv aspart) determină debutul rapid, cu concentrația maximă atinsă rapid, permițând administrarea mai aproape de masă (între 0 și 10 minute înainte/după masă) iar componenta prelungită asigură o durată de acțiune de 24 de ore, mimând cele 2 faze insulinosecretorii fiziologice. Și acești analogi premixați pot fi folosiți atât în tipul 1 de diabet cât și în tipul 2 (cu sau fără ADO în combinație).

### Inițierea insulinoterapiei cu analogi de insulina

Inițierea insulinoterapiei cu analogi de insulină atât în diabetul zaharat tip 1 cât și 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 și este recomandat a se realiza în următoarele situații:

1. Orice persoană cu diabet zaharat la care **echilibrul metabolic** nu este obținut, în ciuda unui stil de viață adecvat (dietă, exercițiu fizic) și a unei compliance crescute la tratament.
2. **Variabilitate glicemică** crescută în pofida unui stil de viață adecvat și constant.
3. **Hipoglicemii** recurente sau asimptomatice în ciuda unui stil de viață adecvat (dietă, exercițiu fizic).
4. **Stil de viață activ, neregulat:** copii, adolescenți, adulți care prin natura activității lor au acest stil de viață activ, neregulat.

### **Indicații specifice (conform RCP) ale analogilor de insulină la grupuri populaționale speciale sau la anumite grupe de vârstă**

1. Copii, adolescenți: NovoRapid de la  $\geq 2$  ani, Humalog, Lantus, Levemir de la  $\geq 6$  ani, Humalog NPL  $\geq 12$  an. În cazul în care este preferată mixtura de analog, NovoMix 30  $\geq 10$  ani Humalog Mix 25, Humalog Mix  $\geq 12$  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. Insuficiență renală, insuficiență hepatică asociată: NovoRapid, Humalog, Humalog Mix 25, 50, Humalog NPL

### **ALTE RECOMANDĂRI**

1. Eficiența 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 viață și, dacă este necesar, se trece la o etapă superioară de tratament. Dacă la 3 luni există o tendință de ameliorare a controlului metabolic, se întărește educația și se continuă etapa terapeutică.
2. Schemele terapeutice vor fi menținute numai dacă-și demonstrează superioritatea (cost-eficiență, calitatea vieții).

### **Protocoale terapeutice pentru analogii de insulină cu acțiune rapidă**

#### **Protocol terapeutic pentru INSULINA LISPRO (Humalog)**

Humalog este un analog de insulină cu acțiune scurtă. Un ml conține 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**

Adulți, copii, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină. De asemenea, Humalog este indicat pentru stabilizarea inițială a diabetului zaharat.

Datele de la un număr mare de sarcini expuse nu evidențiază nici o reacție adversă a insulinei lispro asupra sarcinii sau asupra sănătății fătului/nou-născutului.

#### **II. Doze și mod de administrare:**

1. Doza de Humalog este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului.
2. Humalog se administrează subcutanat, la nivelul brațelor, coapselor, feselor sau abdomenului. Utilizarea locurilor de injectare trebuie rotată, astfel încât să nu se folosească același loc mai frecvent decât aproximativ o dată pe lună. Administrat subcutanat, Humalog își exercită efectul rapid și are o durată mai mică de acțiune (2 până la 5 ore), comparativ cu insulina solubilă. Acest debut rapid al acțiunii permite ca o injecție de Humalog să se administreze foarte aproape în timp de momentul mesei. Debutul mai rapid al acțiunii în comparație cu insulina umană solubilă se menține indiferent de locul injectării. Ca și în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acțiunii Humalog este în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura și 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- și postoperatorii.

#### **III. Monitorizarea tratamentului**

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

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

#### **IV. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Hipoglicemia

#### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

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

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

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

#### **VI. Reacții adverse**

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

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

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

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

#### **Protocol terapeutic pentru INSULINA ASPART (NovoRapid)**

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

##### **I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulină aspart**

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 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 restricții privind tratamentul cu NovoRapid. Tratamentul cu insulină al mamelor care alăptează nu prezintă risc pentru copil.

##### **II. Doze și mod de administrare:**

1. Doza de NovoRapid este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului. De regulă, NovoRapid trebuie utilizat în asociere cu insuline cu acțiune intermediară sau prelungită injectate cel puțin o dată pe zi. În mod obișnuit, necesarul individual de insulina pentru adulți și copii este de 0,5 - 1,0 U/kg și zi. În tratamentul corelat cu mesele, 50 - 70% din necesarul de insulină poate fi asigurat de NovoRapid, iar restul de o insulină cu acțiune intermediară sau prelungită.

2. NovoRapid are un debut mai rapid și o durată mai scurtă a acțiunii 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 rotație în cadrul aceleiași regiuni anatomice. Atunci când se injectează subcutanat în peretele abdominal, debutul acțiunii va fi la 10 - 20 minute de la injectare. Efectul maxim se manifestă între 1 și 3 ore de la administrare. Durata acțiunii este de 3 - 5 ore. Ca și în cazul celorlalte insuline, durata acțiunii variază în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură și activitatea fizică. Ca și în cazul altor insuline, administrarea subcutanată la nivelul peretelui abdominal asigură o absorbție mai rapidă decât din alte locuri de injectare. Totuși, indiferent de locul injectării, debutul acțiunii este mai rapid decât pentru insulina umană solubilă. 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 inițierea terapiei cu insulină aspart, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutății corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

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

#### **IV. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

#### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

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

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

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

Nu au fost efectuate studii la copii cu vârsta sub 2 ani.

#### **VI. Reacții adverse**

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

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

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

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

#### **Protocol terapeutic pentru INSULINA GLULIZINA (Apidra(R))**

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

### **I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina glulizina - Apidra(R)**

Adulți cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

### **II. Doze și 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 acțiune intermediară sau lungă sau analogi de insulină bazală și poate fi utilizat în asociere cu antidiabetice orale.
3. Apidra trebuie administrat cu puțin timp (0 - 15 min) înainte de masă sau imediat după masă.
4. Apidra trebuie administrată subcutanat în peretele abdominal, coapsă sau mușchiul deltoid sau în perfuzie continuă în peretele abdominal. În cadrul aceleiași regiuni (abdomen, coapsă sau mușchi deltoid), locurile injectării și ale perfuzării trebuie alternate de la o injecție la alta. Viteza absorbției și, consecutiv, debutul și durata acțiunii, pot fi influențate de locul injectării, exercițiul fizic și alți factori. Injectarea subcutanată în peretele abdominal asigură o absorbție puțin mai rapidă decât de la nivelul altor locuri de injectare.

### **III. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

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

### **IV. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, stări patologice potențial letale. O consecință farmacodinamică a acțiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile. Trecerea unui pacient la un nou tip sau la o altă marcă de insulină trebuie făcută sub supraveghere medicală strictă. Modificări în ceea ce privește concentrația, marca (producătorul), tipul (normală, NPH, lentă etc.), și/sau metoda de fabricație pot determina modificări ale regimului de doze. Poate fi necesară și ajustarea tratamentului antidiabetic oral asociat.

Nu există date adecvate cu privire la utilizarea insulinei glulizină la femeile gravide. Este necesară prudență atunci când medicamentul se prescrie la femei gravide. Este esențială monitorizarea atentă a glicemiei. Nu se cunoaște dacă insulina glulizină se excretă în laptele uman, dar, în general, insulina nu se elimină în laptele matern și nu se absoarbe după administrare orală. Mamele care alăptează pot necesita ajustarea dozei de insulină și a dietei.

### **VI. Reacții adverse**

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

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

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

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

## **Protocoale terapeutice pentru analogii premixați**

### **Protocol terapeutic Humalog Mix 25, Humalog Mix 50**

Humalog Mix25 este un analog premixat de insulina constituit din soluție de insulină lispro 25% și suspensie de protamină a insulinei lispro 75%. Humalog Mix50 este constituit din soluție de insulină lispro 50% și suspensie de protamină a insulinei lispro 50%. - Un ml conține 100 U (echivalent cu 3,5 mg) 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 pacienților cu diabet zaharat care necesită insulină pentru menținerea homeostaziei glucozei.

Datele de la un număr mare de sarcini expuse nu evidențiază nici o reacție adversă a insulinei lispro asupra sarcinii sau asupra sănătății fătului/nou-născutului.

#### **II. Doze și mod de administrare:**

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

2. Humalog Mix25, Mix50 trebuie administrat numai prin injecție subcutanată. După administrarea subcutanată a Humalog Mix25, Mix50 se observă debutul rapid și atingerea precoce a activității maxime. Aceasta permite ca Humalog Mix25, Mix50 să poată fi administrate foarte aproape de momentul mesei. Durata de acțiune a componentei suspensie de protamină a insulinei lispro (NPL) a Humalog Mix este similară cu aceea a unei insuline bazale (NPH). Acțiunea în timp a oricărei insuline poate să varieze considerabil la persoane diferite sau în diferite perioade de timp la aceeași persoană. Ca și în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acțiunii Humalog Mix este în funcție de doză, locul injecției, fluxul sanguin, temperatura și activitatea fizică.

#### **V. Monitorizarea tratamentului**

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

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

#### **IV. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți  
Hipoglicemia

#### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

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

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

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

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

#### **VI. Reacții adverse**

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

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

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

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

### **Protocol terapeutic pentru INSULINA NovoMix 30**

NovoMix 30 este un analog premixat de insulina ce conține insulina aspart solubilă și protamin insulină aspart cristalizată în raport de 30/70. O unitate de insulina aspart (obținută prin tehnologie ADN recombinant în *Saccharomyces cerevisiae*) corespunde la 6 nmol, 0,035 mg de insulină aspart bază anhidră.

#### **I. Criterii de includere**

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

#### **II. Doze și mod de administrare:**

1. NovoMix 30 poate fi administrat în monoterapie la pacienții cu diabet zaharat tip 2 sau în asociere cu medicamente antidiabetice orale pentru care este aprobată asocierea cu insulină, atunci când acele medicamente antidiabetice orale în monoterapie nu realizează un control glicemic satisfăcător. Pentru pacienții cu diabet zaharat tip 2, doza inițială recomandată de NovoMix 30 este de 6 U la micul dejun și 6 U la cină (masa de seară). De asemenea, pentru administrarea NovoMix 30 o dată pe zi, tratamentul poate fi inițiat 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 unități, în general este recomandat să se împartă doza în două părți și 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 dimineață, 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 țintă HbA<sub>1c</sub>.

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

4. NovoMix 30 poate fi administrat pacienților vârstnici. Totuși există o experiență limitată privind utilizarea NovoMix 30 în asociere cu ADO la pacienți cu vârsta peste 75 de ani.

5. NovoMix 30 prezintă un debut al acțiunii mai rapid decât insulina umană bifazică și 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 rotație în cadrul aceleiași regiuni. Ca și în cazul celorlalte insuline, durata acțiunii variază în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură și activitatea fizică. NovoMix 30 nu se administrează niciodată intravenos.

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

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

### **III. Monitorizarea tratamentului**

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

### **IV. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Posologia inadecvată sau întreruperea tratamentului, îndeosebi în diabetul de tip 1 (diabet zaharat insulino-dependent) duce la hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, condiții potențial letale.

Omiterea unei mese sau efortul fizic excesiv, neplanificat poate duce la hipoglicemie. Comparativ cu insulina umană bifazică, NovoMix 30 poate avea un efect mai pronunțat de scădere a glicemiei până la 6 ore după injectare. În funcție de pacient, poate fi necesară compensarea acestui fenomen prin adaptarea dozei de insulină și/sau a aportului alimentar.

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

Modificări ale concentrației, mărcii (producătorul), tipului, speciei și/sau metodei de fabricație) pot face necesară modificarea dozei. La pacienții tratați cu 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 și alăptarea. Experiența clinică privind folosirea insulinei aspart în timpul sarcinii este limitată. Studiile privind efectele asupra reproducerii la animale nu au evidențiat nici o diferență între insulina aspart și insulina umană în ceea ce privește embriotoxicitatea sau teratogenitatea. În timpul alăptării nu există restricții privind tratamentul cu NovoMix 30. Tratamentul cu insulină al mamelor care alăptează nu prezintă risc pentru copil. Totuși, 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 retenția de lichide. Tratamentul cu NovoMix 30 trebuie inițiat cu atenție prin stabilirea treptată a celei mai mici doze necesare atingerii controlului glicemic.

### **VI. Reacții adverse**

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează NovoMix sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în



general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină și de aceea, pe durata intensificării dozajului, este necesară o atenție specială.

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

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

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

## 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 acțiune produs prin tehnologia ADN-ului recombinant pe tulpini de *Escherichia coli* (K12). Fiecare ml conține insulină glargin 100 Unități (echivalent cu 3,64 mg insulină).

#### I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina glargina

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

#### II. Doze și mod de administrare

1. Lantus(R) trebuie administrat o dată pe zi, oricând în timpul zilei, însă la aceeași oră în fiecare zi.
2. La copii cu vârsta de 6 ani sau peste, eficacitatea și siguranța Lantus(R) au fost demonstrate numai în cazul în care se administrează seara.
3. În caz de control insuficient al glicemiei sau de tendință la episoade hiper- sau hipoglicemice, înainte de a lua în considerare ajustarea dozei, trebuie verificate complianța pacientului la regimul de tratament prescris, locurile de injectare, corectitudinea tehnicii de injectare și toți ceilalți factori relevanți.
4. Nu există diferențe relevante clinic ale concentrației plasmatice a insulinei sau ale valorilor glicemiei după injectarea Lantus(R) în regiunea abdominală, deltoidiană sau a coapsei. În cadrul aceleiași regiuni, locurile injectării trebuie alternate de la o injecție la alta.
5. Lantus(R) se administrează pe cale subcutanată.
6. Lantus nu trebuie administrat intravenos. Durata prelungită de acțiune a Lantus(R) este dependentă de injectarea sa în țesutul subcutanat. Administrarea intravenoasă a dozei uzuale subcutanate poate determina hipoglicemie severă.
7. **Dozele și momentul administrării Lantus(R) trebuie adaptate individual.** La pacienții cu diabet zaharat tip 2, Lantus poate fi administrat și în asociere cu antidiabetice orale.

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

Din punct de vedere al regimurilor de titrare a dozei, studiile clinice efectuate în diabetul zaharat tip 2 au evidențiat două modalități practice și eficiente de ajustare a dozei și anume:

- **Algoritmul Treat-To-Target:** Doza de start pentru Lantus(R) (insulina glargina) este de 10 UI/zi și se ajustează săptămânal în funcție de media valorilor glicemiei din ultimele 3 zile, obiectivul fiind obținerea unei glicemii bazale mai mici sau egale cu 100 mg/dL. Ajustarea dozelor se va face conform recomandărilor din tabelul atașat:

Media glicemiilor bazale determinate prin automonitorizare	Ajustarea dozei 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 și 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 conține o insulină cu acțiune intermediară sau de lungă durată cu un regim terapeutic care conține Lantus(R), pot fi necesare modificarea dozei de insulină bazală și ajustarea tratamentului antidiabetic concomitent (doza și momentul administrării suplimentare de insuline regular sau analogi de insulina cu acțiune rapidă sau doza de antidiabetice orale). Pentru a reduce riscul de hipoglicemie nocturnă sau matinală precoce, pacienții 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 puțin parțial, prin creșterea dozei de insulină injectată la ora mesei, după această perioadă regimul terapeutic trebuie adaptat în mod individualizat. Ca și în cazul altor analogi de insulină, pacienții care necesită doze mari de insulină datorită prezenței anticorpilor anti-insulină umană pot să manifeste un răspuns la insulină mai bun cu Lantus(R).

### III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina glargin, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității 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 greutateii corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

### IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la insulina glargin sau la oricare dintre excipienți.

### IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Datorită experienței limitate, eficacitatea și siguranța Lantus nu au putut fi stabilite la copii cu vârsta sub 6 ani, la pacienții cu insuficiență hepatică sau la pacienții cu insuficiență renală moderată/severă.

Sarcina și alăptarea. Pentru insulina glargin nu sunt disponibile date clinice din studii controlate privind utilizarea sa la în cursul sarcinii și alăptării.

### VI. Reacții adverse

Hipoglicemia, în general cea mai frecventă reacție adversă la tratamentul cu insulină, poate să apară dacă doza de insulină este prea mare în raport cu necesarul de insulină. Momentul apariției hipoglicemiei depinde de profilul de acțiune al insulinelor utilizate și, de aceea, se modifică atunci când se schimbă regimul terapeutic. Datorită furnizării mai prelungite de insulină bazală de către Lantus, este mai puțin de așteptat o hipoglicemie nocturnă și mai mult de așteptat o hipoglicemie matinală precoce. Se recomandă prudență deosebită și sporirea supravegherii glicemiei la pacienții la care episoadele hipoglicemice pot avea o relevanță clinică particulară, cum sunt cei cu stenoză semnificativă a arterelor coronare sau a vaselor cerebrale (risc de complicații cardiace sau cerebrale ale hipoglicemiei), precum și la cei cu retinopatie proliferativă, mai ales dacă nu au fost tratați prin fotocoagulare (risc de amauroză tranzitorie consecutivă hipoglicemiei).

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

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

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

### **Protocol terapeutic pentru INSULINĂ DETEMIR (LEVEMIR)**

Levemir este un analog de insulină cu acțiune prelungită utilizat ca insulină bazală. O unitate de insulină detemir (obținută prin tehnologie ADN recombinant pe *Saccharomyces cerevisiae*) conține 0,142 mg insulină detemir anhidră. O unitate (U) de insulină detemir corespunde la o unitate internațională (UI) de insulină umană. Studiile la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 tratați cu insulină bazală în asociere cu antidiabetice orale au demonstrat că controlul glicemic (HbA<sub>1c</sub>) cu Levemir este comparabil cu cel realizat de alte insuline bazale fiind asociat cu o creștere în greutate mai mică.

#### **I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina detemir**

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

#### **II. Doze și mod de administrare:**

1. Tratamentul cu Levemir în asociere cu antidiabetice orale se recomandă a fi inițiat cu o doză de 10 U sau 0,1 - 0,2 U/kg, administrată o dată pe zi. Doza de Levemir trebuie ajustată în concordanță cu necesitățile pacientului. Pe baza rezultatelor obținute din studii, se recomandă următoarea schemă de tratament:

<b>Valorile medii autodeterminate ale glicemiei a jeun</b>	<b>Ajustarea dozei de Levemir</b>
> 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
<b>Pentru o singură determinare a glicemiei</b>	
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 concordanță cu necesitățile pacientului. Dozele Levemir trebuie ajustate individual. La pacienții 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 acțiune prelungită sau intermediară cu Levemir, poate necesita ajustarea dozei și a momentului administrării. Ca în cazul tuturor insulinelor, monitorizarea atentă a glicemiei este recomandată în timpul înlocuirii și în timpul primelor săptămâni după aceasta.

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

5. Ca în cazul tuturor insulinelor, la vârstnici și la pacienții cu afectare renală sau hepatică, monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și dozele de insulină detemir ajustate în funcție de necesitățile individuale.

6. Levemir se administrează subcutanat prin injecție la nivelul coapsei, peretelui abdominal sau regiunii deltoidiene. Ca în cazul insulinelor umane, viteza și nivelul absorbției 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 injecție trebuie schimbate în cadrul aceleiași regiuni anatomice.

### III. Monitorizarea tratamentului

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

### IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la insulina detemir sau la oricare dintre excipienți

### V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. 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 acțiune al uneia sau al ambelor componente se va modifica. Amestecarea Levemir cu analogi de insulină cu acțiune rapidă, de exemplu insulina aspart, are ca rezultat un profil de acțiune cu un efect maxim mai scăzut și mai întârziat comparativ cu cel al injecției separate. De aceea, amestecarea insulinei cu acțiune rapidă și a Levemir trebuie evitată.

3. Sarcina și alăptarea. Nu există experiență clinică în ceea ce privește administrarea de insulină detemir în timpul sarcinii și alăptării.

### VI. Reacții adverse

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

Reacțiile la locul de injecție sunt întâlnite mai frecvent în timpul tratamentului cu Levemir, decât în timpul tratamentului cu insulină umană. Aceste reacții includ eritem, inflamare, contuzie, tumefacție și prurit la locul de injecție. Cele mai multe reacții la locul de injecție sunt minore și 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 funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

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

### Protocol Terapeutic Humalog NPL

Humalog NPL este un analog de insulină cu profilul al activității 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 conține 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 pacienților cu diabet zaharat care necesită insulină pentru menținerea homeostaziei glucozei.

Datele de la un număr mare de sarcini expuse nu evidențiază nici o reacție adversă a insulinei lispro asupra sarcinii sau asupra sănătății fătului/nou-născutului.

## **II. Doze și mod de administrare:**

1. Doza de Humalog NPL este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului.
2. Humalog NPL se poate administra în asociere cu Humalog. Humalog NPL trebuie administrat numai prin injecție subcutanată. Humalog NPL nu trebuie administrat intravenos.
3. Administrarea subcutanată trebuie făcută la nivelul brațelor, coapselor, feselor sau abdomenului. Utilizarea locurilor de injecție trebuie rotată, astfel încât același loc să nu fie folosit mai frecvent decât aproximativ o dată pe lună.
4. Humalog NPL are un profil al activității care este foarte asemănător cu acela al unei insuline bazale (NPH) pe o perioadă de aproximativ 15 ore. Ca și în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acțiunii Humalog NPL este în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura și activitatea fizică.

## **IX. Monitorizarea tratamentului**

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

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

## **IV. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți  
Hipoglicemia

## **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

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

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

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

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

## **VI. Reacții adverse**

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

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

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

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

## **PROTOCOALE TERAPEUTICE TIAZOLINDIONE**

### **Protocoale terapeutice pentru Rosiglitazonum și Pioglitazonum**

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

##### **1. În monoterapie:**

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

Insulinorezistență importantă este sugerată de:

- IMC (indice de masă corporală)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$
- CA (circumferința abdominală)  $> 94 \text{ cm}$  la bărbați și  $> 80 \text{ cm}$  la femei
- alte elemente ale sindromului metabolic.

### **2. În terapie orală dublă, în asociere cu:**

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

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

### **3. În terapie orală triplă**

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

4. Pioglitazona este, de asemenea, indicată în combinație cu insulina, la pacienții cu DZ tip 2 și insulinorezistență importantă, care nu tolerează metforminul sau la care este contraindicat și la care HbA1c este  $\geq 7\%$ , în ciuda măsurilor de modificare a stilului de viață și a administrării unei insulinoterapii în doze adecvate, pe o perioadă de minim 3 luni. Insulina poate fi adăugată terapiei cu rosiglitazona doar în cazuri excepționale și 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 și, în caz de neatingere a țintei (HbA1c  $< 7\%$ ), după 3 luni doza se poate crește la 8 mg/zi.

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

## **III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

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

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

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

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

## **IV. Contraindicații**

1. hipersensibilitate cunoscută la rosiglitazonă, pioglitazonă sau la oricare dintre excipienții comprimatului

2. insuficiență cardiacă NYHA I - IV

3. insuficiență hepatică

4. afecțiuni hepatice active cu transaminaze  $> 2,5 \times$  valorile normale

5. sarcină și alăptare

6. cetoacidoză diabetică, acidoză lactică, comă diabetică hiposmolară

## **V. Precauții**

Boala cardiacă ischemică.

Rosiglitazona impune prudență la pacienții cu boală cardiacă ischemică. Sunt disponibile date limitate din studiile clinice la pacienții cu boală cardiacă ischemică și/sau boală arterială periferică. De aceea, ca măsură de precauție, nu este recomandată utilizarea rosiglitazonei la acești pacienți, în special la cei cu simptome de ischemie cardiacă putând crește riscul de accidente coronariene acute.

**Retenția hidrică și insuficiență cardiacă** TZD (tiazolindionele) pot determina retenție hidrică care poate exacerba sau declanșa semnele sau simptomele de insuficiență cardiacă congestivă. Tratamentul cu TZD trebuie întrerupt dacă survine orice deteriorare a funcției cardiace. La pacienții cu risc de insuficiență cardiacă (infarct în antecedente, CIC) se va începe tratamentul cu doze minime și se va urmări retenția de lichide.

**Monitorizarea funcției hepatice** La toți pacienții trebuie măsurate valorile serice ale enzimelor hepatice înainte începerii tratamentului cu TZD și ulterior periodic, în funcție de considerentele clinice. Tratamentul cu TZD nu trebuie inițiat la pacienții cu o valoare serică inițială 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 apariției edemului macular la TZD; dacă pacienții raportează tulburări de vedere se impune consult de specialitate.

**Creșterea greutății corporale:** greutatea pacientului trebuie determinată periodic.

Anemia

Tratamentul cu TZD este asociat cu scăderea hemoglobinei în funcție de doză. La pacienții cu valori mici ale hemoglobinei înainte începerii tratamentului cu TZD, există risc crescut de anemie în timpul administrării medicamentului.

**Hipoglicemia** La pacienții cărora li se administrează TZD în terapie dublă sau triplă cu un derivat de sulfoniluree sau cu insulină există riscul de hipoglicemie în funcție de doză și este necesară reducerea dozei de sulfoniluree sau de insulină.

**Tulburări osoase:** incidența crescută a fracturilor (la nivelul piciorului, mâinii și brațului) la pacienții de sex feminin tratați cu tiazolindione.

**Altele** La pacientele cu anovulație, datorită scăderii rezistenței la insulină de TZD este posibilă reluarea ovulației, cu riscul sarcinii. Rosiglitazona trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență 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 pacienții dializați. Comprimatele AVANDIA ȘI ACTOS conțin lactoză și de aceea nu trebuie administrate la pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză.

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

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

## Protocol terapeutic pentru AVANDAMET

Substanța activă: fiecare comprimat conține rosiglitazonă 1, 2 sau 4 mg (sub formă de maleat de rosiglitazonă) și 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 pacienților cu diabet zaharat de tip 2, în special al pacienților 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 derivați de sulfoniluree, la pacienții cu control glicemic insuficient în ciuda terapiei orale duble cu doza maximă tolerată de metformină și un derivat de sulfoniluree.

### II. Doze și mod de administrare

Doza uzuală inițială 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)

- Pacienții tratați cu metformină și sulfoniluree: când este cazul, tratamentul cu AVANDAMET poate fi inițiat la o doză de 4 mg pe zi de rosiglitazonă, cu doza de metformină care să substituie doza deja administrată. Creșterea dozei de rosiglitazonă la 8 mg pe zi trebuie efectuată cu prudență, după o evaluare clinică adecvată în scopul determinării riscului pacientului de a dezvolta reacții adverse corelate cu retenția hidrică.

- Pacienții care utilizează tripla terapie: când este cazul, AVANDAMET poate substitui rosiglitazona și 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 eficacității terapeutice

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

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

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

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

### IV. Contraindicații

AVANDAMET este contraindicat la pacienții cu:

- **hipersensibilitate la rosiglitazonă, clorhidrat de metformină sau la oricare dintre excipienți**
- insuficiență cardiacă sau antecedente de insuficiență cardiacă (stadii NYHA I - IV)
- un sindrom coronarian acut (angină instabilă, IMA NonST și IMA ST)
- afecțiuni acute sau cronice care pot determina hipoxie tisulară cum sunt:
  - insuficiență cardiacă sau respiratorie
  - infarct miocardic recent
  - șoc
- insuficiență hepatică
- intoxicație acută cu alcool, alcoolism
- cetoacidoză diabetică sau pre-comă diabetică
- insuficiență renală sau disfuncție renală, de exemplu valori ale creatininemiei > 135 μmol/l la bărbați și > 110 μmol/l la femei și/sau clearance al creatininei < 70 ml/min
- afecțiuni acute care au potențialul de a altera funcția renală, cum sunt:
  - deshidratare
  - infecție severă
  - șoc
  - administrare intravasculară a substanțelor de contrast iodate
- alăptare.

### V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

**1. Acidoza lactică** Acidoza lactică este o complicație metabolică foarte rară, dar severă, care poate să apară datorită acumulării metforminei.

**2. Funcția renală** Deoarece metformina este excretată prin rinichi, valorile creatininemiei trebuie măsurate periodic:

- cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală
- cel puțin de două sau patru ori pe an la pacienții cu valori ale creatininemiei.



**3. Intervenții chirurgicale** Deoarece AVANDAMET conține clorhidrat de metformină, tratamentul trebuie întrerupt cu 48 ore înaintea unei intervenții chirurgicale programate cu anestezie generală și, de obicei, nu trebuie reluat mai devreme de 48 ore după aceasta.

**4. Administrarea substanțelor de contrast iodate** Administrarea intravasculară a substanțelor de contrast iodate în cadrul examinărilor radiologice poate determina insuficiență renală. Astfel, datorită substanței active, metformina, tratamentul cu AVANDAMET trebuie întrerupt înainte de sau la momentul testului și nu va fi reluat mai devreme de 48 ore, numai după ce funcția renală a fost reevaluată și în cazul în care aceasta rămâne normală.

**5. Retenția hidrică și insuficiență cardiacă** Tiazolidindionele pot determina retenție hidrică care poate exacerba sau declanșa semne sau simptome de insuficiență cardiacă congestivă. Rosiglitazona poate determina retenție hidrică dependentă de doză. Toți pacienții, îndeosebi cei cărora li se administrează concomitent terapie cu insulină, dar și cu sulfoniluree, cei cu risc de insuficiență cardiacă și cei cu rezervă cardiacă mică, trebuie monitorizați cu privire la semnele și simptomele de reacții adverse corelate cu retenția hidrică, inclusiv creșterea greutatei corporale și insuficiență cardiacă. Tratamentul cu AVANDAMET trebuie întrerupt dacă survine orice deteriorare a funcției cardiace. Utilizarea AVANDAMET în asocieră cu o sulfoniluree sau insulină poate determina creșterea riscului de retenție hidrică și insuficiență cardiacă. În luarea deciziei de a începe administrarea AVANDAMET în asocieră cu o sulfoniluree trebuie să se ia în considerare terapii alternative. Se recomandă creșterea monitorizării pacientului dacă AVANDAMET este administrat în asocieră în special cu insulină, dar și cu o sulfoniluree.

**6. Cardiopatia ischemică** Datele disponibile indică faptul că tratamentul cu rosiglitazonă poate fi asociat cu un risc crescut de apariție a evenimentelor cardiace ischemice. Sunt disponibile date limitate din studiile clinice la pacienții cu boală cardiacă ischemică și/sau boală arterială periferică. De aceea, ca măsură de precauție, nu este recomandată utilizarea rosiglitazonei la acești pacienți, în special la cei cu simptome de ischemie cardiacă.

**7. Monitorizarea funcției hepatice** La toți pacienții, trebuie măsurate enzimele hepatice, înainte de începerea tratamentului cu AVANDAMET și ulterior, periodic, în funcție de considerentele clinice. Tratamentul cu AVANDAMET nu trebuie inițiat la pacienții cu o valoare inițială 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 pacienți apar simptome sugestive de disfuncție hepatică, cum sunt greața ce nu poate fi explicată prin alte cauze, vărsături, dureri abdominale, fatigabilitate, anorexie și/sau urină închisă la culoare, trebuie controlate enzimele hepatice. Decizia privind continuarea tratamentului cu AVANDAMET trebuie luată în funcție de examenul clinic, în așteptarea rezultatelor analizelor de laborator. Dacă apare icter, tratamentul trebuie întrerupt.

**8. Tulburări oculare** Există posibilitatea apariției edemului macular la TZD; dacă pacienții raportează tulburări de vedere se impune consult de specialitate.

**9. Creșterea greutatei corporale** În cadrul studiilor clinice cu rosiglitazonă s-a observat creștere în greutate corelată cu doza, care a fost mai mare atunci când s-a utilizat în asocieră cu insulina. De aceea greutatea corporală trebuie monitorizată atent, dat fiind că aceasta poate fi atribuită retenției hidrice, care se poate asocia cu insuficiență cardiacă.

**10. Anemia** Tratamentul cu rosiglitazonă este asociat cu scăderea valorii hemoglobinei corelată cu doza. La pacienții cu valori mici ale hemoglobinei înainte de începerea tratamentului, există risc crescut de anemie în timpul administrării AVANDAMET.

**11. Hipoglicemia** Pacienții cărora li se administrează AVANDAMET în asocieră cu o sulfoniluree sau insulină pot prezenta risc de hipoglicemie corelată cu doza. Poate fi necesară creșterea monitorizării pacientului și reducerea dozei medicamentului asociat.

**12. Tulburări osoase** Riscul de fractură (la nivelul piciorului, mâinii și brațului) trebuie luat în considerare în îngrijirea pacienților tratați cu rosiglitazonă, în special al celor de sex feminin.

**13. Alte precauții** Ca urmare a ameliorării reactivității la insulină, la pacientele cu anovulație datorită rezistenței la insulină, este posibilă reluarea ovulației. Pacientele trebuie avertizate asupra riscului de apariție a sarcinii. Deoarece comprimatele AVANDAMET conțin lactoză nu trebuie utilizate de pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză.

## **VI. Reacții adverse**

În continuare, sunt prezentate reacțiile adverse pentru fiecare componentă a AVANDAMET.

Reacții adverse asociate cu metformină: tulburări gastro-intestinale, tulburări metabolice și de nutriție (acidoză lactică, deficit de vitamina B12), tulburări ale sistemului nervos (gust metalic), tulburări hepatobiliare (tulburări ale funcției hepatice, hepatită) afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat (urticarie eritem prurit)

Reacții adverse asociate cu rosiglitazonă: tulburări hematologice și limfatice (anemie, leucopenie, trombocitopenie, granulocitopenie) tulburări metabolice și de nutriție (hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, hiperlipemie, creștere în greutate, creșterea apetitului), hipoglicemie, tulburări ale sistemului nervos (amețeață cefalee, hipoestezie, insomnie), tulburări cardiace (insuficiență cardiacă, cardiopatie ischemică), tulburări musculo-scheletice (fracturi frecvente).

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

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

## **Protocol terapeutic pentru AVAGLIM**

Substanța activă: fiecare comprimat conține maleat de rosiglitazonă, echivalent cu rosiglitazonă 4 mg și glimepiridă 4 mg.

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

AVAGLIM este indicat pentru tratamentul pacienților cu diabet zaharat de tip 2, care nu pot obține un control glicemic suficient cu ajutorul dozelor optime de sulfoniluree administrată în monoterapie, și pentru care metformina nu este adecvată, datorită contraindicațiilor sau intoleranței.

### **II. Doze și mod de administrare**

1. Tratamentul cu AVAGLIM trebuie individualizat pentru fiecare pacient. Înainte de inițierea tratamentului cu AVAGLIM trebuie efectuată o evaluare clinică adecvată pentru a stabili riscul pacientului de apariție a hipoglicemiei. AVAGLIM trebuie administrat o dată pe zi, cu puțin înainte 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 și 4 mg glimepiridă (administrată sub forma unui comprimat de AVAGLIM 8 mg/4 mg, o dată pe zi).

3. Creșterea dozei de rosiglitazonă la 8 mg pe zi trebuie efectuată cu prudență, după o evaluare clinică adecvată în scopul determinării riscului pacientului de a dezvolta reacții adverse corelate cu retenția hidrică.

4. În cazul în care apar simptome de hipoglicemie, pacientul trebuie să revină la terapia asociată și să ajusteze doza de glimepiridă în funcție de necesități.

### **III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

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

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

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

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

### **IV. Contraindicații**

Utilizarea AVAGLIM este contraindicată în cazul pacienților care prezintă:

- hipersensibilitate la rosiglitazonă, glimepiridă, alte sulfoniluree sau sulfonamide, sau la oricare dintre excipienți
- insuficiență cardiacă sau antecedente de insuficiență cardiacă (clasele NYHA I - IV)
- un sindrom coronarian acut (angină instabilă, IMA NonST și IMA ST)
- insuficiență hepatică
- insuficiență renală severă, și anume clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min (inclusiv dializă renală)
- diabet zaharat insulino-dependent
- cetoacidoză diabetică sau comă diabetică.

## **V. Atenționări și precauții 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** Pacienții tratați cu AVAGLIM pot avea un risc crescut de apariție a hipoglicemiei dependente de doză.

**3. Retenția hidrică și insuficiență cardiacă** Tiazolidindionele pot determina retenție hidrică care poate agrava sau precipita semnele sau simptomele de insuficiență cardiacă congestivă. Rosiglitazona poate determina retenție hidrică dependentă de doză. Toți pacienții, în special cei cărora li se administrează concomitent terapie cu insulină, cei cu risc de insuficiență cardiacă și cei cu rezervă cardiacă redusă, trebuie monitorizați în privința semnelor și simptomelor de reacții adverse corelate cu retenția hidrică, inclusiv creșterea în greutate și insuficiență cardiacă. Dacă apare o deteriorare a statusului cardiac, administrarea rosiglitazonei trebuie întreruptă.

**4. Asocierea cu insulină** În studiile clinice a fost observată o incidență crescută a insuficienței cardiace atunci când rosiglitazona este utilizată în asociere cu insulina. Insulina trebuie adăugată terapiei cu rosiglitazonă doar în cazuri excepționale și sub monitorizare atentă.

**5. Cardiopatia ischemică** Datele disponibile indică faptul că tratamentul cu rosiglitazonă poate fi asociat cu un risc crescut de apariție a evenimentelor cardiace ischemice. Sunt disponibile date limitate din studiile clinice la pacienții cu boală cardiacă ischemică și/sau boală arterială periferică. De aceea, ca măsură de precauție, nu este recomandată utilizarea rosiglitazonei la acești pacienți, în special la cei cu simptome de ischemie cardiacă.

**6. Monitorizarea funcției hepatice** În cazul tuturor pacienților, valoarea enzimelor hepatice trebuie verificată înainte de începerea tratamentului cu AVAGLIM și apoi periodic, conform raționamentului medical. Tratamentul cu AVAGLIM nu trebuie instituit la pacienții care prezintă valori inițiale crescute ale enzimelor hepatice (ALAT > 2,5 ori limita superioară a valorilor normale) sau orice alt semn de afecțiune 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 mențin la valori > 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt. Dacă se observă apariția icterului, tratamentul medicamentos trebuie întrerupt.

**7. Tulburări oculare** După punerea pe piață, au fost raportate apariții sau agravări ale edemului macular diabetic, cu scăderea acuității vizuale, după folosirea tiazolidindionelor, inclusiv a rosiglitazonei.

**8. Pacienții cu insuficiență renală** Pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance al creatininei cuprins între 30 și 80 ml/min) pot avea un risc crescut de apariție a hipoglicemiei. Se recomandă monitorizarea atentă.

**9. Femeile cu cicluri anovulatorii, în perioada de premenopauză** Ca urmare a creșterii sensibilității la insulină, reluarea ciclurilor ovulatorii se poate produce la pacientele ale căror cicluri anovulatorii sunt determinate de rezistența la insulină.

**10. Creșterea în greutate** În cursul studiilor clinice efectuate cu rosiglitazonă s-a evidențiat creșterea 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 retenției hidrice, care se poate asocia cu insuficiență cardiacă.

**11. Monitorizarea hematologică** Tratamentul cu rosiglitazonă se asociază cu scăderea dependentă de doză a valorilor hemoglobinei. În cazul pacienților care prezintă valori mici ale hemoglobinei înainte de începerea terapiei, în timpul tratamentului cu Avaglim există un risc crescut de apariție a anemiei. În cursul tratamentului cu AVAGLIM este necesară monitorizarea hematologică periodică (în special a numărului leucocitelor și trombocitelor).

**12. Tulburări osoase** Riscul de fractură (la nivelul piciorului, mâinii și brațului) trebuie luat în considerare în îngrijirea pacienților tratați cu rosiglitazonă, în special al celor de sex feminin.

**13. Intoleranța la lactosă** Deoarece comprimatele AVAGLIM conțin lactoză, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

**14. Sarcina și 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 și alăptării.

## VI. Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos pentru fiecare substanță activă, componentă a Avaglim.

Reacții adverse asociate cu rosiglitazona: tulburări hematologice și limfatice (anemie, leucopenie, trombocitopenie, granulocitopenie) tulburări metabolice și de nutriție (hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, hiperlipemie, creștere în greutate, creșterea apetitului), hipoglicemie, tulburări ale sistemului nervos (amețeală cefalee, hipoestezie, insomnie), tulburări cardiace (insuficiență cardiacă, cardiopatie ischemică), tulburări musculo-scheletice (fracturi frecvente).

Reacții adverse asociate cu glimepirida: tulburări hematologice și limfatice (anemie, leucopenie, trombocitopenie, granulocitopenie) tulburări gastro-intestinale, tulburări metabolice și de nutriție (hipoglicemie), tulburări hepatobiliare (tulburări ale funcției hepatice, hepatită) afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat (hipersensibilitate cutanată la lumină)

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

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

## Protocol terapeutic pentru COMPETACT

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

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

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

### II. Doze și mod de administrare

1. Doza obișnuită de Competact este de 30 mg/zi pioglitazonă plus 1700 mg/zi clorhidrat de metformină (această doză se obține 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 creșterea treptată a dozei de pioglitazonă (adăugată dozei optime de metformină). Dacă este adecvat din punct de vedere clinic, se poate lua în considerare trecerea directă de la monoterapia cu metformină la Competact.

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

### III. Contraindicații

Competact este contraindicat la pacienții cu:

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

- Deshidratare
- Infecție severă
- Șoc
- Administrare intravasculară de substanțe de contrast cu iod
- Alăptare

#### IV. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie probată la intervale regulate de 1 - 3 luni.
2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun și postprandială (acolo unde este posibil și a HbA1c).
3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

#### V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

**1. Acidoza lactică:** acidoza lactică este o complicație metabolică foarte rară, dar gravă, care poate apărea în urma acumulării de metformină.

**2. Funcția renală:** deoarece metformina este excretată prin rinichi, concentrațiile serice de creatinină trebuie determinate periodic:

- cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală
- cel puțin de două până la patru ori pe an la pacienții cu concentrații serice de creatinină la limita superioară a valorilor normale și la persoanele vârstnice

**3. Intervenția chirurgicală** Deoarece Competact conține clorhidrat de metformină, tratamentul trebuie întrerupt cu 48 de ore înainte de o intervenție chirurgicală la alegerea pacientului, cu anestezie generală, și de regulă nu trebuie reluat mai devreme de 48 de ore după aceea.

**4. Administrarea unei substanțe de contrast care conține iod** Administrarea intravasculară a unor substanțe de contrast care conțin iod, în cadrul investigațiilor radiologice, poate determina insuficiență renală. De aceea, datorită substanței active metformina, administrarea de Competact trebuie întreruptă înainte de efectuarea analizei respective, sau la momentul efectuării analizei, și nu trebuie reluată mai devreme de 48 de ore după aceea și numai după ce funcția renală a fost reevaluată și s-a constatat că este normală.

**5. Retenția de lichide și insuficiență cardiacă:** pioglitazona poate determina retenție de lichide, care poate exacerba sau precipita insuficiență cardiacă. Când sunt tratați pacienți care au cel puțin un factor de risc pentru dezvoltarea insuficienței cardiace congestive (de exemplu infarct miocardic în antecedente sau boală arterială coronariană simptomatică), medicii trebuie să inițieze tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă și să crească doza gradat. Deoarece insulina și pioglitazona sunt asociate cu retenția de lichide, administrarea concomitentă de insulină și Competact poate crește riscul de edem. Administrarea de Competact trebuie întreruptă dacă apar orice semne de deteriorare a statusului cardiac.

**6. Monitorizarea funcției hepatice:** se recomandă ca pacienții tratați cu Competact să fie periodic monitorizați din punct de vedere a valorilor enzimelor hepatice. La toți pacienții, valorile enzimelor hepatice trebuie verificate înainte de începerea tratamentului cu Competact. Tratamentul cu Competact nu trebuie început la pacienții cu valori inițiale 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 funcție 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 apariția icterului, tratamentul medicamentos trebuie întrerupt.

**7. Creșterea în greutate:** în cadrul studiilor clinice efectuate cu pioglitazonă, au existat dovezi de creștere în greutate dependentă de doză, care poate fi datorată acumulării de țesut adipos și în unele cazuri asociată cu retenția de fluide. În unele cazuri creșterea în greutate poate fi un simptom al insuficienței cardiace; prin urmare, greutatea trebuie ținută sub supraveghere atentă.

**8. Hipoglicemia:** Pacienții cărora li se administrează pioglitazona în dublă asociere cu o sulfoniluree pot prezenta risc de hipoglicemie dependentă de doză și, o scădere a dozei de sulfoniluree poate fi necesară.

**9. Tulburările oculare:** S-au raportat cazuri de primă apariție sau de agravare a edemului macular diabetic cu scăderea acuității vizuale la tiazolidinedione, inclusiv pioglitazonă.

**10. Ovarele polichistice:** Ca urmare a îmbunătățirii acțiunii insulinei, tratamentul cu pioglitazonă la pacientele cu ovare polichistice poate determina reluarea ovulației.

**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 și la femeile aflate în perioada fertilă care nu folosesc metode de contracepție. Nu se cunoaște dacă alăptarea determină expunerea copilului mic la medicament. De aceea, Competact nu trebuie utilizat de către femeile care alăptează.

## VI. Reacții adverse

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

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

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

## Protocol terapeutic pentru SITAGLIPTINA (inhibitor dipeptidil-peptidazei 4)

Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 (DPP4) sunt recomandate pentru farmacoterapia DZ tip 2, fiind menționate atât în consensul ADA/EASD din 2008, cât și 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 absența efectelor adverse cardiovasculare, se recomandă utilizarea incretinelor în tratamentul antihiperglicemiant al pacienților cu DZ tip 2 și boala coronariană sau insuficiență cardiacă.

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

Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 (DPP4) sunt indicați în tratamentul diabetului zaharat de tip 2:

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

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

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

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

### II. Doze și mod de administrare

Doza de sitagliptina este de 100 mg, o dată pe zi. Se menține doza de metformin sau de agonist PPAR $\gamma$ , 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 își amintește. Nu trebuie administrată o doză dublă în aceeași zi.

### III. Monitorizarea tratamentului:

- de către specialist diabetolog, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici;
- clinic: toleranța individuală, indici antropometrici, semne/simptome de reacție alergică, semne/simptome de hipoglicemie, examen clinic complet;
- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie a jeun și postprandială în funcție de fiecare caz în parte, HbA1c la inițierea tratamentului și la 3 luni, ulterior la schimbarea dozelor sau a schemei de tratament, parametrii lipidici), parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

### IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

### V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

**1. Generale** Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 nu trebuie utilizați la pacienți cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

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

**3. Pacienți cu insuficiență renală** Nu este necesară ajustarea dozei de sitagliptina la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei [ClCr] > 50 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă, experiența din studiile clinice cu sitagliptina este limitată. De aceea, nu este recomandată utilizarea sitagliptinei la acest grup de pacienți.

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

**5. Copii și adolescenți** Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 nu sunt recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea medicamentului.

**6. Sarcina și alăptarea** Nu există date adecvate privind utilizarea inhibitorilor dipeptidil-peptidazei 4 la femeile gravide și în cursul alăptării.

### VI. Efecte adverse:

- cefalee;
- susceptibilitate crescută pentru infecții la nivelul căilor aeriene superioare.

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

**VIII. Medici prescriptori:** specialiști în Diabet, Nutriție și Boli Metabolice.

### Protocol terapeutic pentru Exenatida

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

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

1. În terapia dublă în asociere cu:

- metformina, la pacienții cu glicemia insuficient controlată, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în doza maximă tolerată (valoarea HbA1c > 7%)
- un derivat de sulfoniluree la pacienții care prezintă intoleranță la metformină sau pentru care metformină este contraindicată, glicemia fiind insuficient controlată deși măsurile de respectare a stilului

de viață și administrarea unui derivate de sulfoniluree, în doza maximă tolerată au fost aplicate de cel puțin 3 luni. (valoarea HbA1c > 7%).

## 2. În terapia triplă

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

3. În orice alt caz în care, în opinia medicului curant, starea clinică a pacientului impune administrarea de exenatidă.

## II. Doze și mod de administrare

Tratamentul cu EXENATIDĂ trebuie inițiat cu 5 μg exenatidă per doză, administrate de două ori pe zi (BID) timp de cel puțin o lună, pentru a îmbunătăți tolerabilitatea. Ulterior, doza de exenatidă poate fi crescută la 10 μg BID pentru a îmbunătăți și 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 dimineață și de seară (sau a celor două mese principale ale zilei, separate printr-un interval de aproximativ 6 ore sau mai mult).

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

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

## III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

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

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

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

## IV. Contraindicații

1 Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

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

## V. Precauții

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

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

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

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

5. Hipoglicemia

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

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

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



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

## **VI. Reacții adverse**

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

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

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

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

## **Tratamentul complicațiilor cronice**

Complicațiile cronice microvasculare sunt specifice diabetului zaharat și apar ca urmare a expunerii îndelungate la hiperglicemie dar și a unor factori genetici recunoscuți. Aceste complicații includ retinopatia, nefropatia și neuropatia diabetică. Complicațiile microvasculare pot apărea atât la pacienții cu DZ 1 cât și la cei cu DZ 2, deși aceștia au în principal, afectare macrovasculară, cauza principală de deces fiind infarctul miocardic sau accidentul vascular cerebral. Durata de evoluție a diabetului zaharat și nivelul controlului glicemic sunt elementele determinante în apariția și progresia complicațiilor cronice.

## **#M6**

**PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU COMBINAȚII (cod ATC: B03BA51 și A11DBN1)\*)**

## **#CIN**

\*) Conform *art. I pct. 2 subpct. 3) din Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 361/238/2014 (#M6) ar trebui modificat "Protocolul terapeutic pentru combinații (cod ATC: B03BA51 și A11DBN1)" din cadrul protocolului terapeutic corespunzător poziției nr. 27 - protocol de prescriere în diabetul zaharat.*

*Întrucât în cadrul protocolului terapeutic corespunzător poziției nr. 27 nu există niciun protocol care să se refere la combinații (cod ATC: B03BA51 și A11DBN1), în textul actualizat, modificările au fost operate asupra "Protocolului terapeutic pentru MILGAMMA N".*

*De asemenea, în textul actualizat, titlul protocolului a fost modificat corespunzător.*

## **#B**

Substanța activă: o capsulă moale conține benfotiamină 40 mg, clorhidrat de piridoxină 90 mg, cianocobalamină 250 μg.

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

Afecțiuni de diferite etiologii ale sistemului nervos periferic, de exemplu afecțiuni inflamatorii și dureroase ale nervilor periferici, polineuropatie diabetică și alcoolică, paralizie de nerv facial, nevralgie de trigemen, sindroame radiculare, sindrom cervico-brahial, erizipel și altele. Se recomandă și în cazurile de convalescență prelungită și în geriatrie.

## **II. Doze și mod de administrare**

Doza recomandată este de o capsulă moale de 3 - 4 ori. În cazuri mai puțin severe și în cazul unei ameliorări semnificative se recomandă reducerea dozei la 1 - 2 capsule moi zilnic. Capsulele moi se administrează întregi, după mese, cu puțin lichid.

## **III. Contraindicații**

Hipersensibilitate la oricare dintre componentii produsului.  
Tumori maligne.

## **IV. Atenționări și precauții speciale**

Utilizarea la pacienții cu psoriazis trebuie să fie bine întemeiată deoarece vitamina B<sub>12</sub> poate agrava manifestările cutanate.

Interacțiuni cu alte produse medicamentoase. Dozele terapeutice de vitamina B<sub>6</sub> pot reduce eficacitatea L-Dopa. Alte interacțiuni au fost observate cu izoniazida, D-penicilamina și cicloserina.

Sarcina și alăptarea

Administrarea unor doze zilnice de până la 25 mg vitamină B<sub>6</sub> în timpul sarcinii și alăptării nu determină reacții adverse. Datorită faptului că o capsulă moale Milgamma N conține de 90 mg se recomandă evitarea utilizării acestuia în sarcină și în timpul alăptării.

## **V. Reacții adverse**

În cazuri izolate, pot să apară reacții de hipersensibilitate (erupții cutanate, urticarie, șoc). Datorită conținutului mare de glicerol pot să apară cefalee, iritație gastrică și diaree.

## **#M6**

### **VI. Prescriptori**

*Inițierea se face de către medicii în specialitatea diabet zaharat nutriție și boli metabolice și/sau medicii cu competență/atestat în diabet; continuarea se poate face și de către medicii de familie, în doza și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

## **#M6**

### **PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU ACIDUM TIOCTICUM (ALFALIPOICUM)\*)**

## **#CIN**

*\*) Conform [art. I pct. 2 subpct. 3](#)) din Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 361/238/2014 (**#M6**) ar trebui modificat "Protocolul terapeutic pentru ACIDUM TIOCTICUM (ALFALIPOICUM)" din cadrul protocolului terapeutic corespunzător poziției nr. 27 - protocol de prescriere în diabetul zaharat.*

*Întrucât în cadrul protocolului terapeutic corespunzător poziției nr. 27 nu există niciun protocol care să se refere la ACIDUM TIOCTICUM (ALFALIPOICUM), în textul actualizat, modificările au fost operate asupra "Protocolului 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 și mod de administrare**

*La adulți, în cazul tulburărilor senzitive din polineuropatie diabetică, doza recomandată este de 600 mg acid alfa-lipoic pe zi.*

*Modul și durata de administrare*

*Medicamentul poate fi administrat independent de mese, cu suficient lichid.*

*(Deoarece acidul alfa-lipoic interacționează cu alimentele, se recomandă administrarea medicamentului a jeun, pentru a îmbunătăți absorbția).*

*Deoarece polineuropatia diabetică este o boală cronică, poate fi necesar tratament cronic. Decizia asupra fiecărui caz trebuie să aparțină medicului care tratează pacientul.*

### **III. Contraindicații**

*Acidul alfa-lipoic este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la acid alfa-lipoic sau la oricare dintre excipienții produsului.*

### **IV. Atenționări și precauții speciale**

*La copii și adolescenți nu se recomandă tratamentul cu acidul alfa-lipoic, deoarece nu există experiență clinică pentru aceste grupe de vârstă.*

*Deoarece nu sunt disponibile date cu privire la siguranța administrării acidului alfa-lipoic în timpul sarcinii, se recomandă ca pacienta, după apariția sarcinii, să nu continue să utilizeze acidul alfa-lipoic*

decât la recomandarea medicului. Nu se cunoaște dacă acidul alfa-lipoic se excretă în laptele matern. De aceea, acidul alfa-lipoic nu trebuie administrat niciodată în timpul alăptării.

#### *Interacțiuni cu alte produse medicamentoase, alte interacțiuni*

Nu se poate exclude faptul că administrarea concomitentă a acidului alfa-lipoic poate diminua efectului cisplatinei. Efectul insulinei și antidiabeticelor orale de scădere a glicemiei crescute, poate fi potențat. 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 apariția hipoglicemiilor.

În timpul tratamentului cu acidul alfa-lipoic este contraindicat consumul de alcool etilic, deoarece alcoolul etilic și metabolizii acestuia scad efectul terapeutic al acidului alfa-lipoic.

#### **V. Reacții adverse**

Până în prezent nu s-au raportat reacții adverse după administrarea de preparate medicamentoase care conțin acid alfa-lipoic. Totuși, reacțiile adverse care sunt cunoscute că apar după administrare intravenoasă nu poate fi exclusă cu certitudine în relația administrării acestor comprimate filmate. Ocazional, după administrarea rapidă în perfuzie pot să apară cefalee, dispnee, care ulterior dispar spontan. La locul de puncție sau sistemic, pot să apară reacții alergice cu urticarie și erupții cutanate locale sau chiar șoc. În cazuri izolate, după administrarea intravenoasă a medicamentului, s-au observat crampe musculare, diplopie, purpură și trombocitopatii. În cazuri izolate, datorită creșterii utilizării glucozei, pot să apară hipoglicemii.

#### **VI. Prescriptori**

Inițierea terapiei se face de către medicii din specialitatea diabet zaharat, nutriție și boli metabolice și/sau medici cu competență/atestat în diabet și/sau medici din specialitatea neurologie; continuarea terapiei se poate face și de către medicii de familie în doza și 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 și centrale la adulți.

#### **II. Doze și mod de administrare**

Doza variază între 150 și 600 mg pe zi administrată în 2 sau 3 prize. Lyrica poate fi administrată cu sau fără alimente. Tratamentul cu pregabalin se inițiază cu 150 mg pe zi. În funcție de răspunsul individual și de tolerabilitatea pacientului, doza poate fi crescută la 300 mg pe zi după un interval de 3 până la 7 zile și, dacă este necesar, până la doza maximă de 600 mg pe zi, după încă un interval de 7 zile.

#### **III. Atenționări și precauții speciale**

1. Administrarea la pacienți cu insuficiență renală: Reducerea dozei la pacienții cu afectarea funcției renale trebuie individualizată în concordanță cu clearance-ul creatininei Pregabalinul se elimină în mod eficace din plasmă prin hemodializă (50% din medicament în 4 ore). Pentru pacienții hemodializați, doza zilnică de pregabalin trebuie ajustată pe baza funcției renale. În completarea dozei zilnice, trebuie administrată o doză suplimentară imediat după fiecare 4 ore de ședință de hemodializă (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1. Ajustarea dozării pregabalinelui pe baza funcției renale

Clearance-ul creatininei (CL <sub>cr</sub> ) (ml/min)	Doza totală de pregabalin*)		Regimul de dozare
	Doza de inițiere (mg/zi)	Doza maximă (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
<b>Suplimentarea dozei după hemodializă (mg)</b>			
	25	100	Doza unică +

TID = divizată în trei prize, BID = divizată în două prize

\*) Doza totală de pregabalin (mg/zi) trebuie divizată în funcție de regimul de administrare, exprimat în mg/doză

+ Doza suplimentară este unică

2. Administrare la pacienți cu insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică.

3. Administrare la copii și adolescenți: Lyrica nu se recomandă copiilor cu vârsta sub 12 ani și adolescenților (cu vârste cuprinse între 12 - 17 ani), deoarece datele disponibile privind siguranța și eficacitatea sunt insuficiente.

4. Administrare la vârstnici (cu vârsta peste 65 ani): La pacienții vârstnici este necesară reducerea dozei de pregabalin din cauza scăderii funcției renale.

#### IV. Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost amețeală și somnolență. Reacțiile adverse au fost, de obicei, de intensitate ușoară până la moderată.

#### V. Criterii de limitare a tratamentului:

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Deoarece există date limitate la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, pregabalin trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. Nu sunt disponibile date suficiente privind întreruperea tratamentului cu medicamente antiepileptice administrate concomitent atunci când s-a realizat controlul convulsiilor cu pregabalin, și care să susțină monoterapia cu pregabalin.

În conformitate cu practica clinică actuală, unii pacienți diabetici care au câștigat în greutate în timpul tratamentului cu pregabalin pot necesita ajustarea medicației hipoglicemice.

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 sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 361/238/2014 (#M6)* ar trebui modificat "*Protocolul terapeutic pentru SULODEXIDUM*" din cadrul protocolului terapeutic corespunzător poziției nr. 27 - *protocol de prescriere în diabetul zaharat*.

Întrucât în cadrul protocolului terapeutic corespunzător poziției nr. 27 nu există niciun protocol care să se refere la *SULODEXIDUM*, în textul actualizat, modificările au fost operate asupra "*Protocolului terapeutic pentru Sulodexid (Vessel Due F)*".

De asemenea, în textul actualizat, titlul protocolului a fost modificat corespunzător.

#### #B

Sulodexidul prezintă o acțiune antitrombotică marcantă atât la nivel arterial cât și venos. Această acțiune este datorată inhibării dependente de doza a unor factori ai coagulării, în principal factorul X activat. Interferența cu trombină rămâne însă la un nivel nesemnificativ, coagularea nefiind astfel influențată. De asemenea, acțiunea antitrombotică este susținută de inhibarea aderării plachetare și de activarea sistemului fibrinolitic tisular și circulator. Sulodexide normalizează parametrii alterați ai

vâscozității sanguine, această acțiune se manifestă în special prin scăderea concentrațiilor plasmatice ale fibrinogenului.

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

Sulodexide este indicat în:

- prevenția și stoparea complicațiilor diabetului: nefropatia diabetică, retinopatia diabetică și piciorul diabetic. Prin administrarea de sulodexide poate fi evitată amputarea piciorului diabetic și se poate opri evoluția retinopatiei și nefropatiei diabetice,
- TVP (tromboza venoasă profundă) și în prevenția recurenței trombozei,
- ameliorarea semnificativă a factorilor de risc pentru afecțiunile vasculare și progresia bolii vasculare, recurența unor episoade ischemice fatale și nefatale,
- tratamentul bolii ocluzive arteriale periferice (BOAP, eng. PAOD), și în alte patologii care pot fi considerate ca o consecință a unui proces aterosclerotic,
- tratamentul simptomatic al claudicației intermitente sau în tratamentul durerii de repaus, cât și în tratamentul unei leziuni ischemice,
- tratamentul insuficienței cronice venoase și ulcerelor ale picioarelor. Sulodexide este capabil să amelioreze semnele clinice și simptomele și, în particular, este capabil să accelereze vindecarea ulcerului, când se combină cu terapia compresivă.

Nu există date disponibile în literatura de specialitate, privind variația eficacității sulodexide în relație cu profiluri specifice de pacient. Din studiile existente rezultă că eficacitatea sulodexide nu depinde de vârstă, sexul pacientului și nici de severitatea bolii, administrarea sulodexide fiind benefică pentru toate aceste categorii de pacienți.

### **II. Doze și 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 distanță de mese.

Soluție injectabilă: doza recomandată este de 600 ULS (o fiolă soluție injectabilă Vessel Due F) pe zi, administrată intramuscular sau intravenos.

În general, este indicat să se înceapă tratamentul cu soluția injectabilă Vessel Due F și, 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 puțin de două ori pe an.

Posologia și frecvența administrării dozelor pot fi modificate la indicațiile medicului.

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

Tratamentul cu sulodexide este un tratament de lungă durată, fiind destinat unor afecțiuni cronice și de prevenție a complicațiilor diabetului.

### **III. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

Sulodexide-ul prezintă acțiune antitrombotică marcantă, atât la nivel arterial, cât și venos. Această acțiune este datorată inhibării, dependente de doză, a unor factori ai coagulării, în principal factorul X activat. Interferența cu trombină rămâne însă la un nivel nesemnificativ, coagularea nefiind astfel influențată. Astfel că, în ciuda proprietăților antitrombotice, Sulodexide nu prezintă efecte secundare hemoragice, când este administrat oral și are un risc hemoragic redus comparativ cu alți glicozaminoglicani terapeutici (GAGi, ca de ex. heparina și heparina cu greutate moleculară mică) când se administrează pe cale parenterală, probabil ca o consecință a unei interacțiuni mai reduse cu antitrombina III și a inhibiției simultane a cofactorului II al heparinei, obținându-se o inhibiție semnificativă a trombinei cu o anti-coagulare sistemică minimă.

Monitorizarea parametrilor sistemici ai hemocoagulării nu este necesară la dozele sugerate și terapia combinată cu medicamente potențial hemoragice (ca acidul acetilsalicilic, NSAIDs etc.) este mult mai sigură.

### **IV. Contraindicații**

Hipersensibilitate la sulodexide, heparină, alte produse de tip heparinic sau la oricare dintre excipienții produsului.

Diateză și boli hemoragice.

## V. Reacții adverse

Conform sumarului caracteristicilor produsului reacțiile adverse apar ocazional:

Capsule moi: tulburări gastro-intestinale cum sunt greață, vărsături și epigastralgie.

Soluție injectabilă: durere, senzație de arsură și 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

*Inițierea tratamentului*

*Deoarece se adresează unei patologii vaste (patologie vasculară cu risc de tromboză) medicii care inițiază tratamentul sunt toți specialiștii care diagnostichează și tratează boli vasculare cu risc de tromboză.*

*Continuarea tratamentului*

*Continuarea tratamentului se face de către medicul de familie. Medicul specialist emite prima rețetă, alături de scrisoarea medicală, eliberată în condițiile legii, necesară medicului de familie, pentru a continua tratamentul cu Sulodexide.*

## #B

### PROTOCOL PENTRU PROFILAXIA ȘI TRATAMENTUL TROMBOEMBOLISMULUI VENOS ÎN AMBULATOR

Tromboembolismul venos (TEV), cu cele 2 forme clinice, tromboză venoasă profundă (TVP) și embolie pulmonară (EP), reprezintă o complicație frecventă atât la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore (orice intervenție chirurgicală cu durata de peste 30 minute) cât și la cei cu afecțiuni medicale cu un grad redus de imobilizare.

#### I. Pacienții eligibili pentru profilaxia și tratamentul TEV sunt:

##### 1. Pacienții cu chirurgie ortopedică majoră

Chirurgia ortopedică majoră (artroplastii de șold și de genunchi, chirurgia fracturilor șoldului, chirurgia tumorală, politraumatismele, intervențiile prelungite cu bandă hemostatică, imobilizările ghipsate ale membrilor inferioare etc.) este grevată de un risc important de complicații tromboembolice.

Profilaxia complicațiilor tromboembolice este obligatorie:

- după artroplastia de șold;
- după artroplastia de genunchi;
- după fracturi de șold (de col femural, pertrohanteriene, subtrohanteriene etc.) operate;
- după chirurgia spinală în cazul utilizării abordului anterior sau a coexistenței altor factori de risc (vârstă, neoplazie, deficite neurologice, tromboembolism în antecedente etc.) stabiliți de medicul specialist;
- în leziunile traumatice izolate ale membrilor, mai ales a celor inferioare, imobilizate, dacă coexistă alți factori de risc (evaluare individuală);
- în chirurgia artroscopică, la pacienți cu factori de risc suplimentari sau după intervenții prelungite sau complicate;
- în chirurgia tumorală.

**2. Pacienții oncologici** supuși intervențiilor 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 și pacienții neoplazici care au recurența de tromboembolie venoasă.

**3. Pacienții cu boli neurologice** care asociază paralizii la membrele inferioare sau imobilizare cu durată prelungită reprezintă (accidentul vascular ischemic acut este principala afecțiune neurologică care produce deficite motorii prelungite), faza de recuperare după traumatisme medulare acute.

**4. Alte situații:** gravide cu trombofilii și istoric de TEV, sindrom antifosfolipidic și antecedente de avort recurent - patologie ginecologică, contraindicații la anticoagulante orale, tratament TEV ambulator etc.

## II. Tratament (doze, perioada de tratament):

Tip HGMM	Indicații autorizate în trombo-profilaxie	Doze recomandate	Durata
<b>Dalteparinum</b>	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală	2500 UI/zi - risc moderat; 5000 UI/zi - risc mare	Durata medie e de 5 - 7 zile; până când pacientul se poate mobiliza
	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică.	5000 UI/zi	Durata medie e de 5 - 7 zile;
	Profilaxia trombozelor la pacienții constrânși la limitarea mobilizării datorită unor afecțiuni medicale acute.	5000 UI/zi	Durata medie este de 12 până la 14 zile în cazul pacienților cu mobilitate restricționată
<b>Enoxaparinum</b>	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală	20 mg/zi - risc moderat; 40 mg/zi - risc mare	Durata medie e de 7 - 10 zile;
	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică.	40 mg/zi	Durata medie e de 7 - 10 zile;
	Profilaxia tromboembolismului venos la pacienții imobilizați la pat datorită unor afecțiuni medicale acute, inclusiv insuficiență cardiacă, insuficiență respiratorie, infecțiile severe și bolile reumatismale.	40 mg/zi	Minimum 6 zile și va fi continuat până la mobilizarea completă a pacientului
<b>Nadroparinum</b>	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală	0,3 ml/zi	Durata medie e de 7 - 10 zile;
	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică.	0,3 ml și/sau 0,4 ml și/sau 0,6 ml/zi în funcție de greutatea pacientului și de momentul operator	Durata medie e de 7 - 10 zile;
<b>Reviparinum</b>	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală	0,25 ml/zi - risc moderat;	Durata medie e de 7 - 14 zile;
	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică.	0,6 ml/zi	Durata medie e de 7 - 14 zile;
<b>Tinzaparinum</b>	Profilaxia bolii trombo-	3500 UI/zi	Durata medie 7 - 10 zile

**Durata tromboprofilaxiei prelungite este următoarea:**

### 1. Pacienții cu chirurgie ortopedică majoră

Pentru pacienții la care s-a efectuat o artroplastie de șold, de genunchi sau o intervenție pentru o fractură de șold se recomandă continuarea profilaxiei ambulator (profilaxie prelungită), până la **28 - 35 zile**. Tratamentul profilactic început postoperator în spital, trebuie continuat și ambulatoriu, după externarea pacientului, până la 35 de zile de la operație. De asemenea, în toate cazurile cu indicație de profilaxie a complicațiilor tromboembolice, chiar dacă se internează o zi sau nu se internează, se va face tratamentul profilactic ambulator.

## **2. Pacienții oncologici:**

- a. La pacienții cu risc foarte înalt, tromboprofilaxia cu HGMM se poate prelungi **până la 40 de zile** după operație;
- b. În tratamentul pacienților cu TEV confirmat pentru a preveni recurența, se preferă HGMM anticoagulantelor orale, pentru **minim 6 luni**.

## **3. Pacienții cu boli neurologice imobilizați**

- a. La pacienții cu factori de risc pentru TEV și mobilitate restricționată 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 situații:**

- a. gravide cu trombofilii și istoric de TEV, sindrom antifosfolipidic și antecedente de avort recurent - patologie ginecologică - **vezi Boala tromboembolică în sarcină și leuzie (www.ghidurclinice.ro)**
- b. Pentru **pacienții 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 complicație hemoragică medicul de familie va întrerupe tratamentul și va trimite **de urgență** pacientul la medicul specialist.

## **IV. Criterii de excludere din tratament:**

- a. stări hemoragice;
- b. insuficiență 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 urgență, în spital, cu doze terapeutice (nu profilactice).

## **VI. Prescriptori**

Medicamentele vor fi prescrise inițial 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.):

*Pacienți cu vârsta > 18 ani, cu una din următoarele condiții patologice:*

- Pacienți cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST;
- Pacienți cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q);
- Pacienți care fac o recidivă de AVC ischemic sau AIT, fiind deja sub tratament cu aspirină;
- Pacienții care au avut un accident vascular cerebral ischemic (infarct cerebral, atac ischemic tranzitoriu) - asociat sau nu cu acid acetil-salicilic (în funcție de subtipul de accident vascular cerebral);



- Pacienți cu AVC ischemic/AIT în antecedente care au avut și un sindrom coronarian acut în ultimul an;
- Pacienți cu AVC ischemic/AIT care concomitent au cel puțin și boala coronariană documentată clinic și/sau boala arterială periferică documentată clinic - situație în care tratamentul cu Clopidogrel este indicat de prima intenție, indiferent dacă pacientul era sau nu sub tratament cu aspirină;
- Pacienți cu proceduri intervenționale percutane cu angioplastie cu sau fără implantarea unei proteze endovasculare (stent coronarian, în arterele periferice sau cervico-cerebrale).

**Mențiune:** la pacienții la care s-a făcut o intervenție 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 evidență B, clasa de recomandare I);
- 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 și clopidogrel (nivel de evidență C, clasa de recomandare I)
- Pacienții cu alergii/intoleranță la aspirină

## II. Tratament

(doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Clopidogrelul trebuie administrat în doză de 75 mg zilnic, în priză unică, cu sau fără alimente.

### La pacienții 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 inițiat cu o doză de încărcare astfel:

- în cazul tratamentului conservator 300 mg
- în cazul tratamentului intervențional (angioplastie coronariană cu sau fără stent) inițial 600 mg urmată de doza de 150 mg/zi, în primele 7 zile - numai la pacienții 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 opțiunii pentru tratamentul fibrinolitic pentru început se administrează clopidogrel sub formă de doză de încărcare 300 mg (la pacienții cu vârsta sub 75 de ani) în asociere cu AAS și 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 pacienții cu risc hemoragic scăzut) și 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 pacienții cu risc hemoragic scăzut) și 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 pacienții cu vârsta peste 75 de ani, tratamentul cu clopidogrel trebuie inițiat fără doza de încărcare.

### La pacienții care au avut un accident vascular cerebral ischemic

La pacienții care au avut un accident vascular cerebral ischemic cu risc vascular înalt sau cu recurențe vasculare cerebrale ischemice, fiind deja tratați cu acid acetyl-salicilic, sau cu intoleranță la aspirină, Clopidogrelul va fi prescris în doză unică zilnică de 75 mg pe termen îndelungat, de regulă asociat cu alt antiagregant plachetar. În situația în care acești pacienți au comorbidități care impun asocierea de aspirină (boală coronariană cu această indicație) sau au stenoze de artere carotide/artere vertebrale sau subclavie cu sau fără indicație de revascularizare intervențională, se poate prescrie combinația între Clopidogrelul 75 mg și acid acetyl-salicilic 75 - 100 mg/zi.

Pacienții cu stenoze semnificative hemodinamic de artere cervico-cerebrale trebuie să primească asociere de acid acetilsalicilic și clopidogrel 75 mg/zi și imediat înainte de angioplastie sau de endarterectomie.

La pacienții la care s-a făcut o intervenție de revascularizare de tip endarterectomie, după prima lună, clopidogrelul se prescrie în doza de 75 mg.

La pacienții la care s-a făcut o intervenție de revascularizare de tip angioplastie percutană pe arterele cervico-cerebrale, se prescrie dubla terapie antiplachetară cu aspirină (81 - 325 mg zilnic) și clopidogrel (75 mg zilnic), minim 4 săptămâni.

### III. Monitorizarea tratamentului

Tratamentul cu clopidogrel nu necesită monitorizare.

### IV. Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții medicamentului.
- Insuficiență hepatică severă.
- Leziune hemoragică evolutivă, cum sunt ulcerul gastro-duodenal sau hemoragia intracraniană.
- Alăptare.

### V. Prescriptori

Medicamentele vor fi prescrise inițial 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

#### Indicații

Tratamentul anemiei (hemoglobina sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei și a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (ferritină serică peste 200 ng/mL și indice de saturare a transferinei peste 20%).

#### Tratament

#### Ținta tratamentului

Ținta tratamentului este menținerea hemoglobinei pacientului între 11 și 12 g/dL, a indicelui de saturare a transferinei între 20 - 50% și a feritinei serice între 200 - 500 ng/mL.

#### Doze, cale de administrare

1. Doza inițială este de 150 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mică de 7 g/dL și 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 funcție de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei țintă:
  - a. dacă Hb crește cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 25%;
  - b. dacă Hb crește cu mai puțin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se crește doza cu 25%;
  - c. dacă Hb crește cu 0,5 - 1 g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.
3. După atingerea Hb țintă, doza de ASE trebuie redusă cu 25% pe lună până la doza de întreținere, respectiv doza minimă care asigură menținerea nivelului țintă al Hb (de regulă 30 - 50% din doza de inițiere). Administrarea se face de preferință pe cale subcutanată, de 1 - 3 ori pe săptămână.
4. Doza de întreținere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menține între 11 - 12 g/dL. Tratamentul cu epoetinum este întrerupt dacă:
  - a. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi tratați 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 unități de masă eritocitară pentru menținerea nivelului Hb), hiporegenerativă

(scăderea numărului de reticulocite sub  $10 \times 10^9/L$ ) și hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roșii (sub 5% eritroblaști, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roșii) și evidențierea anticorpilor serici blocați anti-eritropoietină.

### Monitorizare

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreținere și lunar după stabilirea dozei de întreținere.
2. Indicele de saturare transferinei și feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu epoetin.

### Prescriptori

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializați nu li se pot prescrie și elibera rețete prin farmacia cu circuit deschis pentru epoetinum, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

## PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU TRATAMENTUL ANTITROMBOTIC ÎN PREVENȚIA SECUNDARĂ DUPĂ AVC ISCHEMICE

- În **prevenția primară** singurul antitrombotic recomandat, numai la femei în vârstă de peste 45 de ani care nu au risc crescut de hemoragie cerebrală și au o toleranță bună gastrointestinală, este **acid acetilsalicilic** cu doze cuprinse între 100 - 300 mg/zi. Ea este contraindicată la bărbați peste 45 de ani datorită riscului de AVC hemoragice
- Se recomandă deasemenea **acid acetilsalicilic** în doze antigregante la pacienții cu fibrilație atrială în vârstă de peste 65 de ani, dacă nu au indicație de anticoagulant oral sau anticoagularea orală este contraindicată
- În **prevenția secundară** se recomandă ca toți pacienții care au avut un AIT sau AVC ischemic constituit să primească tratament antitrombotic (clasa I nivel A)
- Tratamentul antitrombotic este antiagregant sau anticoagulant în funcție de afecțiunea de bază
  - a) tratamentul anticoagulant oral (cu INR 2.0 - 3.0) este recomandat pentru AVC cardioembolic asociat cu fibrilație atrială sau nu
  - b) tratamentul anticoagulant oral după un AVC ischemic noncardioembolic este recomandat în următoarele situații specifice:
    - ateroame de crosă aortică, aneurisme fusiforme de arteră bazilară, disecții de artere cervicale, prezența foramenului oval patent asociat fie cu tromboza de vene profunde fie cu aneurisme de sept atrial (indicație clasa IV și buna practică clinică)
    - în situațiile de mai sus dacă anticoagularea orală este contraindicată se recomandă asocierea de acid acetilsalicilic în doză mică cu dipiridamol cu eliberare prelungită (AGGRENOX) (indicație clasa IV și buna practică clinică)
  - c) în toate situațiile în care nu este indicată anticoagularea orală, este indicată terapia antiagregantă plachetară (evidența nivel I clasa A):
    - **acid acetilsalicilic** 75 - 325 mg/zi sau
    - atunci când este disponibilă, poate fi prescrisă ca medicație de prima alegere pentru reducerea riscului de recurență a accidentului vascular cerebral combinația (**acid acetilsalicilic 50 mg + dipiridamol ER 200**) x 2/zi (evidențe nivel I clasa A) sau
    - **clopidogrel** 75 mg/zi
      - la pacienții cu scor de risc vascular crescut (cu dovezi de afectare vasculară în teritoriul cerebral și cel puțin un alt teritoriu vascular noncerebral) indicația de prima intenție este de clopidogrel 75 mg/zi
        - în cazul unei recurențe vasculare (cerebrale sau nu) sub tratament cu acid acetilsalicilic se recomandă clopidogrel 75 mg/zi
        - la pacienții 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 pacienții 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)

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

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

\*\* Se recomandă ca la toți pacienții 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**

### **Indicații**

Tratamentul anemiei (hemoglobina sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei și a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (ferritină serică peste 200 ng/mL și indice de saturare a transferinei peste 20%).

### **Tratament**

#### **Ținta tratamentului**

Ținta tratamentului este menținerea hemoglobinei pacientului între 11 și 12 g/dL, a indicelui de saturare a transferinei între 20 - 50% și a ferritinei serice între 200 - 500 ng/mL.

#### **Doze, cale de administrare**

1. Doza inițială este de 150 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mică de 7 g/dL și 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 funcție de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei țintă:

- dacă Hb crește cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 25%;
- dacă Hb crește cu mai puțin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se crește doza cu 25%;
- dacă Hb crește cu 0,5 - 1 g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.

3. După atingerea Hb țintă, doza de ASE trebuie redusă cu 25% pe lună până la doza de întreținere, respectiv doza minimă care asigură menținerea nivelului țintă al Hb (de regulă 30 - 50% din doza de inițiere). Administrarea se face de preferință pe cale subcutanată, de 1 - 3 ori pe săptămână.

4. Doza de întreținere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menține între 11 - 12 g/dL. Tratamentul cu epoetinum este întrerupt dacă:

- media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi tratați cu epoetinum este mai mare de 13.5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;
- 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 unități de masă eritrocitară pentru menținerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub  $10 \times 10^9/L$ ) și hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roșii (sub 5% eritroblaști, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roșii) și evidențierea anticorpilor serici blocați anti-eritropoietină.

#### **Monitorizare**

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreținere și lunar după stabilirea dozei de întreținere.

2. Indicele de saturare transferinei și ferritină serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu epoetin.

#### **Prescriptori**

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializați nu li se pot prescrie și elibera rețete prin farmacii cu circuit deschis pentru epoetinum, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

## **DCI: DARBEPOETINUM ALFA**

### **Indicații**

Tratamentul anemiei (hemoglobina sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei și a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (ferritină serică peste 200 ng/mL și indice de saturare a transferinei peste 20%).

### **Tratament**

#### **Ținta tratamentului**

Ținta tratamentului este menținerea hemoglobinei pacientului între 11 și 12 g/dL, a indicelui de saturare a transferinei între 20 - 50% și a ferritinei serice între 200 - 500 ng/mL.

#### **Doze, cale de administrare**

1. Doza inițială este de 0,45 mcg/kg pe săptămână, dacă Hb > 7 g/dL și 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 funcție de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei țintă:

- dacă Hb crește cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 25%;
- dacă Hb crește cu mai puțin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se crește doza cu 25%;
- dacă Hb crește cu 0,5 - 1 g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.

3. După atingerea Hb țintă, doza de darbepoetinum alfa trebuie redusă cu 25% pe lună până la doza de întreținere, respectiv doza minimă care asigură menținerea nivelului țintă al Hb (de regulă 30 - 50% din doza de inițiere). Administrarea se face pe cale subcutanată sau intravenoasă, odată la două săptămâni.

4. Doza de întreținere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menține între 11 - 12 g/dL. Tratamentul cu darbepoetinum alfa este întrerupt dacă:

- media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi tratați cu epoetinum este mai mare de 13.5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;
- 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 unități de masă eritrocitară pentru menținerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub  $10 \times 10^9/L$ ) și hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roșii (sub 5% eritroblaști, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roșii) și evidențierea anticorpilor serici blocați anti-eritropoietină.

### **Monitorizare**

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreținere și lunar după stabilirea dozei de întreținere.

2. Indicele de saturare transferinei și ferritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu darbepoetin alfa.

### **Prescriptori**

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializați nu li se pot prescrie și elibera rețete prin farmacia cu circuit deschis pentru darbepoetinum alfa, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

## **#M4**

### ***MEDICAȚIA ADJUVANTĂ TERAPIEI ANTIVIRALE ÎN HEPATITE CRONICE***

#### **DCI: FILGRASTIM**

### **Indicații**

- Utilizarea filgrastim pentru susținerea 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  $1.000 \text{ mm}^3$ .
- Gr:  $750 - 1.000 \text{ mm}^3$ :
  - filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;
  - doză întreagă de interferon.
- Gr:  $500 - 750 \text{ mm}^3$ :
  - filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;
  - reducerea dozei de interferon conform protocolului.
- Gr:  $< 500 \text{ mm}^3$ :
  - 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 acțiune antitrombotică marcantă atât la nivel arterial cât și venos.

De asemenea, acțiunea antitrombotică este susținută de inhibarea aderării plachetare și de activarea sistemului fibrinolitic tisular și circulator. Sulodexide normalizează parametrii alterați ai vâscozității sanguine, această acțiune se manifestă în special prin scăderea concentrațiilor plasmatice ale fibrinogenului.

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

Sulodexide este indicat în:

- prevenția și stoparea complicațiilor diabetului: nefropatia diabetică, retinopatia diabetică și piciorul diabetic. Prin administrarea de Sulodexide poate fi evitată amputarea piciorului diabetic și se poate opri evoluția retinopatiei și nefropatiei diabetice,
- tromboza venoasă profundă (TVP) și în prevenția recurenței TVP,
- ameliorarea semnificativă a factorilor de risc pentru afecțiunile vasculare și progresia bolii vasculare, recurența unor episoade ischemice fatale și nonfatale,
- tratamentul bolii ocluzive arteriale periferice (BOAP), și în alte patologii care pot fi considerate ca o consecință a unui proces aterosclerotic,
- tratamentul simptomatic al claudicației intermitente/tratamentul durerii de repaus,
- tratament al unei leziuni ischemice,
- tratamentul insuficienței cronice venoase (IVC) în oricare din stadiile CEAP (C0, C1, C2, C3, C4, C5, C6). Sulodexide este capabil să amelioreze semnele clinice și simptomele și, în particular, este capabil să accelereze vindecarea ulcerului, când se combină cu terapia compresivă.

Nu există date disponibile în literatura de specialitate, privind variația eficacității Sulodexide în relație cu profiluri specifice de pacient. Din studiile existente rezultă că eficacitatea Sulodexide nu depinde de vârstă, sexul pacientului și nici de severitatea bolii, administrarea Sulodexide fiind benefică pentru toate aceste categorii de pacienți.

#### **II. Doze și mod de administrare**

Capsule moi: doza recomandată este de 250 ULS (o capsulă moale Sulodexide) de 2 ori pe zi.

Capsulele moi se administrează oral, la distanță de mese.

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

În general, este indicat să se înceapă tratamentul cu soluția injectabilă Sulodexide și, 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 puțin de două ori pe an.

Posologia și frecvența administrării dozelor pot fi modificate la indicațiile medicului.

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

*Tratamentul cu Sulodexide este un tratament de lungă durată, fiind destinat unor afecțiuni cronice și de prevenție a complicațiilor diabetului.*

### **III. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

*Acțiunea antitrombotică este datorată inhibării, dependente de doză, a unor factori ai coagulării, în principal factorul X activat. Interferența cu trombina rămâne însă la un nivel nesemnificativ, coagularea nefiind astfel influențată. Astfel că, în ciuda proprietăților antitrombotice, Sulodexide nu prezintă efecte secundare hemoragice, când este administrat oral și are un risc hemoragic redus comparativ cu alți glicozaminoglicani terapeutici (GAGi, ca de ex. heparina și heparina cu greutate moleculară mică) când se administrează pe cale parenterală, probabil ca o consecință a unei interacțiuni mai reduse cu antitrombina III și a inhibiției simultane a cofactorului II al heparinei, obținându-se o inhibiție semnificativă a trombinei cu o anti-coagulare sistemică minimă.*

*Monitorizarea parametrilor sistemici ai hemocoagulării nu este necesară la dozele sugerate și terapia combinată cu medicamente potențial hemoragice (ca acidul acetilsalicilic, NSAIDS etc.) este sigură.*

### **IV. Contraindicații**

*Hipersensibilitate la Sulodexide, heparină, alte produse de tip heparinic sau la oricare dintre excipienții produsului. Diateza și boli hemoragice.*

### **V. Reacții adverse**

*Conform sumarului caracteristicilor produsului reacțiile adverse apar ocazional:*

*Capsule moi: tulburări gastro-intestinale cum sunt greață, vărsături și epigastralgie.*

*Soluție injectabilă: durere, senzație de arsură și hematom la locul injectării. De asemenea, în cazuri rare, pot să apară fenomene de sensibilizare cu manifestări cutanate sau la alte nivele.*

### **VII. Inițierea tratamentului**

*Deoarece se adresează unei patologii vaste (patologie vasculară cu risc de tromboză) medicii care inițiază tratamentul sunt toți specialiștii care diagnostichează și tratează boli vasculare cu risc de tromboză.*

### **VIII. Continuarea tratamentului**

*Continuarea tratamentului se face de către **medicul de familie**. Medicul specialist emite prima rețetă, alături de scrisoarea medicală, eliberată în condițiile legii, necesară medicului de familie, pentru a continua tratamentul cu Sulodexide.*

## **#B**

### **DCI: EPTACOG ALFA ACTIVATUM**

#### **I. Definiția afecțiunii:**

Hemofilia congenitală este o afecțiune hematologică, caracterizată prin absența unuia dintre factorii coagulării: FVIII (hemofilie A) sau FIX (hemofilie B). Afectează aproape în exclusivitate numai sexul masculin și 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 și se presupune că este datorată unei mutații genetice spontane.

Incidența hemofiliei congenitale este de 1: 5,000 băieți nou-născuți și se estimează că în lume sunt aproximativ 350,000 persoane cu hemofilie severă sau moderată, de tip A sau B.

**Apariția anticorpilor** este una dintre **cele mai serioase complicații** ale terapiei de substituție la pacienții 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 pacienții cu forme severe de boală și duc la creșterea mortalității și morbidității.

## II. Stadializarea afecțiunii:

Incidența inhibitorilor este de aproximativ 15 - 30% la pacienții cu hemofilia A, iar în hemofilia B incidența inhibitorilor este mai scăzută (aproximativ 5%). Într-un studiu danez, mortalitatea pacienților cu hemofilia și inhibitori a fost de 5,3 ori mai mare decât cea a pacienților fără inhibitori.

**Fără acces la tratament, hemofilia este o afecțiune letală.**

## III. Criterii de includere: (vârstă, sex, parametrii clinico-biologici etc.)

NovoSeven(R) este indicat pentru tratamentul episoadelor de sângerare și pentru prevenirea sângerării legate de proceduri invazive sau intervenții chirurgicale la următoarele grupuri de pacienți:

- pacienți cu hemofilie ereditară și valori ale inhibitorilor factorilor de coagulare VIII sau IX într-un titru > 5 UB
- pacienți cu hemofilie ereditară la care se așteaptă un răspuns anamnestic intens la administrarea de factor VIII sau IX
- pacienți cu hemofilie dobândită indiferent de vârstă sau sex (în cazul hemofiliei dobândite).

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

### a. Hemofilia A sau B cu inhibitori sau cu răspuns anamnestic crescut

#### Episoade de sângerări ușoare sau moderate (inclusiv tratamentul la domiciliu)

Inițierea precoce a tratamentului s-a dovedit eficace în tratarea sângerărilor articulare ușoare sau moderate, musculare și cutaneo-mucoase. Se pot recomanda două regimuri de dozaj:

- **două până la trei injecții 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 injecție cu 270 μg/kg.**

Durata tratamentului la domiciliu nu trebuie să depășească 24 de ore.

#### Episoade de sângerări severe

Doza inițială recomandată este de 90 μg/kg și poate fi administrată în drum spre spital în cazul pacienților tratați în mod uzual. Dozele următoare variază în funcție de tipul și 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/intervenții chirurgicale

Imediat înainte de intervenție trebuie administrată o doză inițială de 90 μg/kg. Doza trebuie repetată după 2 ore și apoi la intervale de 2 - 3 ore în primele 24 - 48 ore, în funcție de tipul intervenției efectuate și de starea clinică a pacientului. Pacienții supuși unor intervenții chirurgicale majore pot fi tratați timp de 2 - 3 săptămâni până la obținerea vindecării.

#### Dozajul la copii:

Copiii au clearance-ul mai rapid decât adulții, de aceea pot fi necesare doze mai mari de rFVIIa pentru a se obține concentrații plasmatice similare celor de la adulți.

### b. Hemofilia dobândită

#### Doze și intervalul dintre doze

NovoSeven trebuie administrat cât mai curând posibil după debutul sângerării. Doza inițială recomandată, administrată injectabil intravenos în bolus, este de 90 μg/kg. Intervalul inițial dintre doze trebuie să fie de 2 - 3 ore. Odată obținută 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 și răspunsul clinic la administrarea de NovoSeven trebuie să orienteze dozele necesare. S-a dovedit că după administrarea de



rFVIIa timpul de protrombină (TP) și timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT) se scurtează, însă nu s-a demonstrat o corelație între TP, aPTT și eficacitatea clinică a rFVIIa.

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

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare, cum sunt intoleranța la fructoză, sindromul de malabsorbție a glucozei sau insuficiența zaharazei-izomaltazei, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Hipersensibilitatea cunoscută la substanța activă, la excipienți, sau la proteine de șoarece, hamster sau bovine poate fi o contraindicație la utilizarea NovoSeven.

#### **- reacții adverse:**

Din experiența acumulată după punerea pe piață a medicamentului, reacțiile adverse sunt rare (< 1/1000 doze standard). După analiza pe clase de organe, aparate și sisteme, frecvența raportărilor reacțiilor adverse după punerea pe piață a medicamentului, incluzând reacțiile grave și mai puțin grave au inclus: reacții alergice, evenimente trombotice arteriale, evenimente trombotice venoase, (la pacienții predispuși la asemenea afecțiuni) etc.

#### **- co-morbidități**

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 potențial de dezvoltare a evenimentelor trombotice sau de inducere a coagulării intravasculare diseminate (CID). Astfel de situații pot include pacienți cu boală aterosclerotică avansată, sindrom de zdrobire, septicemie sau CID.

#### **- non-responderi**

NovoSeven este tratamentul de elecție pentru persoanele cu hemofilie congenitală cu inhibitori datorită eficacității sale crescute, debutului rapid de acțiune și siguranței virale. Studiile au demonstrat o eficacitate de 92% în primele 9 ore de la administrare pentru doza de 90 μg/kg și de 90.5% pentru doza unică de 270 μg/kg.

Inițierea precoce a tratamentului crește eficacitatea NovoSeven.

#### **- non-compliant - nu este cazul**

Doza unică de NovoSeven(R) de 270 mcg/kg **crește complianța la tratament**, scade necesitatea administrărilor intravenoase multiple, duce la conservarea patului venos. Reducerea numărului de injecții duce și la îmbunătățirea calității vieții pacienților.

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

- nu este cazul

#### **VIII. Prescriptori:**

- medici hematologi
- medici specialiști cu competență în hematologie
- medici de terapie intensivă

### **COMISIA DE HEMATOLOGIE ȘI TRANSFUZII A MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII PUBLICE**

#### **#M5**

#### **DCI: DIOSMINUM**

##### **I. CRITERII DE ELIGIBILITATE**

- *insuficiența venoasă cronică în stadiul CEAP C0s, C1, C2, C3, C4, C5, C6*
- *boala hemoroidală*

##### **II. Tratament**

**A) Insuficiența Venoasă Cronică în funcție de stadiul bolii, după următorul protocol:**

### *1. Pacienți cu Insuficiență Venoasă Cronică în stadiul CEAP C0s*

**Descrierea stadiului conform clasificării CEAP revizuite:** sunt pacienți fără semne palpabile sau vizibile de Insuficiență Venoasă Cronică dar cu simptome caracteristice: durere, senzație de picior greu, senzație de picior umflat, crampe musculare, prurit, iritații cutanate și oricare alte simptome atribuibile Insuficienței Venoase Cronice.

#### **Modalități terapeutice:**

- schimbarea stilului de viață;
- tratament sistemic: combinație diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- conținție elastică în funcție de fiecare caz în parte.

### *2. Pacienți cu Insuficiență Venoasă Cronică în stadiul CEAP C1*

**Descrierea stadiului conform clasificării CEAP revizuite:** sunt pacienți cu telangiectazii (venule intradermice confluate și dilatate cu diametrul mai mic de 1 mm) sau vene reticulare (vene subdermice dilatate, cu diametrul între 1 și 3 mm, tortuoase).

#### **Modalități terapeutice:**

- schimbarea stilului de viață;
- tratament sistemic: combinație diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- conținție elastică - în funcție de fiecare caz în parte;
- scleroterapie.

### *3. Pacienți cu Insuficiență Venoasă Cronică în stadiul CEAP C2*

**Descrierea pacienților conform clasificării CEAP revizuite:** sunt pacienți cu vene varicoase - dilatații 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.

#### **Modalități terapeutice:**

- schimbarea stilului de viață;
- tratament sistemic: combinație diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- conținție elastică - în funcție de fiecare caz în parte;
- scleroterapie;
- tratament chirurgical\*.

-----  
\* Tehnica va fi selectată în funcție de fiecare caz în parte și în funcție de dotarea și experiența centrului medical

### *4. Pacienți cu Insuficiență Venoasă Cronică în stadiul CEAP C3*

**Descrierea pacientului în conformitate cu clasificarea CEAP revizuită:** sunt pacienți cu edeme - definite ca și creșterea perceptibilă a volumului de fluide la nivelul pielii și țesutului celular subcutanat, evidențiable clinic prin semnul godeului. De cele mai multe ori edemul apare în regiunea gleznei dar se poate extinde la picior și ulterior la nivelul întregului membru inferior.

#### **Modalități terapeutice:**

- schimbarea stilului de viață;
- tratament sistemic: combinație diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- conținție elastică - în funcție de fiecare caz în parte.

### *5. Pacienți cu Insuficiență Venoasă Cronică în stadiul CEAP C4*

#### **Descrierea pacientului conform clasificării CEAP revizuite:**

C4a - pacienți care prezintă:

- pigmentația - colorarea brun închis a pielii datorită extravazării hematiilor. Apare cel mai frecvent în regiunea gleznei dar se poate extinde către picior, gambă și 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 consecința Insuficienței Venoase Cronice, dar poate să fie și secundară tratamentelor locale aplicate.

**C4b - pacienți care prezintă:**

- Lipodermatoscleroză: fibroză postinflamatorie cronică localizată a pielii și țesutului 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 diferențial cu limfangita, erizipelul sau celulita. Este un semn al Insuficienței Venoase Cronice foarte avansate.

- Atrofia albă: zone circumscrise de tegument atrofic, uneori cu evoluție circumferențială, înconjurate de capilare dilatate și uneori de hiperpigmentare.

#### **Modalități terapeutice:**

- schimbarea stilului de viață;

- tratament sistemic: combinație diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;

- conținție elastică - în funcție de fiecare caz în parte.

#### **6. Pacienți cu Insuficiență 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 substanță care nu se vindecă spontan. Apare cel mai frecvent la nivelul gleznei.

#### **Modalități terapeutice:**

- schimbarea stilului de viață;

- tratament sistemic: combinație diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;

- conținție elastică - în funcție de fiecare caz în parte;

- tratament topic local\*;

- tratament antibiotic sistemic\*\*.

-----  
\* Tratamentul topic local va fi ales în concordanță 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 prezența unor dovezi bacteriologice de infecție 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 și sângerare, uneori însoțite de prurit anal.

#### **Modalități terapeutice:**

- schimbarea stilului de viață;

- 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.

**Modalități terapeutice:**

- schimbarea stilului de viață și 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 apariția sau evoluția Bolii Hemoroidale, mai ales din al doilea trimestru.

**Modalități terapeutice:**

- schimbarea stilului de viață și a obiceiurilor alimentare;
- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată - 2 tablete zilnic cronic

**4. Managementul pacienților 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 și dureri postoperatorii prelungite.

**Modalități terapeutice:**

- schimbarea stilului de viață și a obiceiurilor alimentare;
- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată - 2 tablete zilnic cronic

**Prescriptori**

Prescrierea este efectuată de către medici specialiști cardiologi, interniști, dermatologi, chirurghi și medicii de familie.

**#B****TRATAMENTUL ANTITROMBOTIC PENTRU PROTEZELE VALVULARE**

Toți pacienții cu proteză valvulară mecanică necesită tratament anticoagulant cronic, în doza diferită în funcție de locul protezei și de alți factori de risc pentru tromboembolism prezenți. Se recomandă asocierea aspirinei în doza mică 80 - 100 mg/zi atât pentru a scădea și mai mult riscul de tromboembolism cât și pentru a scădea mortalitatea prin alte boli cardiovasculare.

Tratamentul anticoagulant la pacienții cu proteză valvulară mecanică

	Acenocumarolum INR 2 - 3	Acenocumarolum INR 2,5 - 3,5	Aspirină 50 - 100 mg
Primele 3 luni după insertia protezei		+	+
După primele 3 luni			
Valvă aortică	+		+
Valvă aortică + risc*		+	+
Valvă mitrală		+	+
Valvă mitrală + risc*		+	+

fibrilație atrială cronică, disfuncție VS severă, antecedente de tromboembolism, status hipercoagulabil

Tratamentul anticoagulant la pacienții cu proteză valvulară biologică

	Acenocumarolum INR 2 - 3	Acenocumarolum INR 2,5 - 3,5	Aspirină 50 - 100 mg
Primele 3 luni după insertia protezei		+	+

După primele 3 luni

Valvă aortică		+
Valvă aortică + risc*	+	
Valvă mitrală		+
Valvă mitrală + risc*	+	+

fibrilație atrială cronică, disfuncție VS severă, antecedente de tromboembolism, status hipercoagulabil

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

Se va crește doza de tratament antitrombotic:

INR 2-3	se crește doza anticoagulantului la INR 2,5 - 3,5
INR 2,5- 3,5	se crește doza anticoagulantului la INR 3,5 - 4,5
Nu este Aspirină în tratament	se inițiază Aspirină 80 - 100 mg/zi
Anticoagulant + Aspirină 80 - 100 mg/zi	se crește doza de Aspirină la 325 mg/zi
Aspirină 80 - 100 mg/zi	se crește doza de Aspirină la 325 mg/zi și/sau se inițiază anticoagulantul oral cu INR 2 - 3

## DCI: HEMOFILIE

### I. Definiția afecțiunii

Hemofilia A se definește 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 afecțiune 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) și CRM-R (în care reducerea antigenului este proporțională cu reducerea activității f IX).

Boala von Willebrand este o afecțiune 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 esențial în faza precoce a hemostazei, dar și în procesul de coagulare.

### II. Stadializarea afecțiunii

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

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. Toți bolnavii care sângerează necesită tratament și în conformitate cu datele actuale, toți ar necesita o substituție profilactică.

Conform datelor Federației Mondiale de Hemofilie (WFH) și ale Consorțiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferențe notabile ale incidenței hemofiliei, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic. Incidența bolii este de 20 - 25 bolnavi la 100.000 persoane de sex masculin, respectiv 1 bolnav la 10.000 persoane din populația totală. În medie, 80% din cazuri sunt reprezentate de hemofilia A, iar 20% de hemofilia B. Proporția 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 prevalență de ~ 1% din populație. Deci, în România ar trebui să existe aproximativ 2000 - 2200 bolnavi cu hemofilie și un număr de cel puțin 4000 - 6000 de bolnavi cu boală von Willebrand.

Pentru a putea aprecia mai exact dimensiunea problemei în România, s-a realizat Registrul Național de Hemofilie, datele înregistrate până în prezent nefiind definitive. Totuși, plecând de la ideea că bolnavii

înregistrați până la ora actuală reprezintă majoritatea bolnavilor care necesită tratament, se pot folosi aceste date preliminare pentru stabilirea necesităților de moment. Conform datelor înregistrate până în prezent, în țara 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 aceștia, 729 bolnavi au forme severe de hemofilie, 668 bolnavi cu HA (60%) și 61 cu HB (40%)

- 253 bolnavi cu boală von Willebrand (BvW); dintre aceștia, 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%) și 73 cu BvW (28,71%)

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

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

#### IV. Tratament (doze, condiții 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 îmbogățit 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.

Asistența ortopedică ± chirurgicală și recuperatorie în cazul artropatiilor cronice invalidante sau cu risc invalidant.

c) Prevenția primară a accidentelor hemoragice la bolnavii cu forme severe de hemofilie cu vârsta cuprinsă între 1 - 18 ani - 183 bolnavi, 168 cu hemofilie A și 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 intervenții chirurgicale și ortopedice

#### Principii ale terapiei substitutive în chirurgia bolnavilor cu hemofilie

Necesar/zi de operație	Hemofilia A		Hemofilia B	
	Chirurgie mare	Chirurgie mică	Chirurgie mare	Chirurgie mică
prima zi				
nivel dorit (% VIII)	50 - 150	40 - 50	50 - 150	40 - 50
doză inițială (UI/kg)	50 - 60	25 - 40	60 - 70	30 - 40
doză de întreținere (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 întreținere (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 întreținere (UI/kg)	10 - 15		10 - 20	

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

e) Necesarul de substituție 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 și boala von Willebrand

Preparatele recomandate în condițiile optime de cost-eficiență sunt:

- produse (FVIII/IX) derivate plasmaticice - la majoritatea bolnavilor
- produse recombinante

\* la copiii anterior netratați (PUPs) ±

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

\* în regimul acestora de profilaxie

## V. Monitorizarea tratamentului (parametri clinico-paraclinici și periodicitate)

Monitorizarea clinico-biologică și radiologică a bolnavilor, în conformitate cu recomandările Comisiei de Experți a Comunității Europene:

- control anual al concentrației de FVIII/IX, vW
- control anual al inhibitorilor sau de mai multe ori în caz de schimbarea produsului de substituție sau a unei situații clinice sugestive
- odată/an în absența complicațiilor (HCV, HBV -Ag, Ac, AcHBc, HIV 1, 2, inhibitori, ALAT, bilirubina, factor VIII/IX, infecții);
- multianual în funcție de necesități, pentru cazurile cu complicații

## VI. Criterii de excludere din tratament:

- reacții adverse |
- co-morbidități | nu este cazul
- non-responder |
- non-compliant |

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

- nu este cazul

## VIII. Prescriptori

Medici hematologi - acreditați de Centrul Clinic de Hemofilie din Centrele Universitare (București, Timișoara, Craiova, Constanța, Iași, Cluj, Tg. Mureș, Oradea, Arad, Sibiu, Brașov, Galați).

## #M4

### DCI: GINGKO BILOBA

#### Indicații

- Sindroamele demențiale de severitate ușoară/moderată (din boala Alzheimer sau demențe mixte - de cauză vasculară și neurodegenerativă)

#### Doze și mod de administrare:

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

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

#### Prescriptori

Medici aparținând specialităților: neurologie, psihiatrie și geriatrie.

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

## **#B**

### **DCI: ALPROSTADILUM**

#### **I. Definiția afecțiunii:**

Arteriopatia obliterantă cronică a membrelor inferioare - evoluția progresivă către obliterarea arterelor cu constituirea sindromului de ischemie cronică periferică, determinată de diferite boli de sistem, variate din punct de vedere etiopatogenic, morfopatologic și clinic.

#### **ARTERIOPATII DE TIP DEGENERATIV:**

- arteriopatia aterosclerotică - dezvoltarea de leziuni ateromatoase la nivelul intimei, segmentare, necircumferențială
- arteriopatia senile - predomină scleroza și depunerile de calciu, fiind circumferențiale
- 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 și venele la indivizi tineri 20 - 40 ani
- apare la mari fumători, de sex masculin
- evoluează inexorabil spre necroza extremităților

#### **II. Stadializarea afecțiunii:**

Stadiul I: alterarea perfuziei tisulare fără semne clinice sau acuze subiective

Stadiul II: alterarea perfuziei însoțită de claudicație intermitentă;

Stadiul III: durere ischemică de repaus;

Stadiul IV: ulcerație ischemică, necroză, gangrene.

#### **III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.), pentru tratamentul medical vasodilatator:**

Pacienții diagnosticați cu Arteriopatie obliterantă cronică a membrelor inferioare, stadiile II - IV după clasificarea Fontaine, care au membrul inferior viabil și la care procedeele de revascularizare sunt imposibile, au șanse de succes reduse, au eșuat anterior sau, mai ales, când singura opțiune rămasă este amputația.

#### **IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament) medical vasodilatator prostaglandine (Aiprostadil)**

##### **NOTĂ:**

Administrarea se face în spital, sub supraveghere medicală. Soluția trebuie administrată imediat după reconstituire.

##### Administrare intravenoasă:

Doza recomandată este de 40 |  |g alprostadil (2 fiole Vasaprostan 20), diluată în 50 - 250 ml soluție 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 soluție salină izotonă,  
La pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei > 1,5 mg/dl),



tratamentul trebuie început cu o doză de 10 mg alprostadil (1/2 fiolă Vasaprostan 20), diluată în 50 ml soluție salină izotonă, administrată în perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 2 ore, de două ori pe zi. În funcție de evoluția clinică, doza poate fi crescută în 2 - 3 zile la doza uzuală

recomandată (40 mg alprostadil).

#### Administrare intraarterială: (de excepție)!

Doza recomandată este de 10 mg alprostadil (1/2 fiolă Vasaprostan 20), diluată în 50 ml soluție 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 prezența necrozelor, doza poate fi crescută la 20 mg alprostadil (o fiolă Vasaprostan 20), atât timp cât toleranța 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 și minut, administrată cu pompa de perfuzare pe o perioadă de 12 ore (echivalentul a 1/4 - 1 1/2 fiole de Vasaprostan), în funcție de toleranță și de gravitatea afecțiunii.

Administrare intravenoasă și intraarterială:

Volumul lichidian perfuzat pacienților cu insuficiență renală și celor care datorită unei afecțiuni cardiace prezintă riscuri, trebuie restricționat 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 depășească 4 săptămâni.

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

Pacienții care primesc Vasaprostan 20, în special cei cu tendință la dureri intense, insuficiență cardiacă, edeme periferice sau insuficiență renală (clearance-ul creatininei > 1,5 mg/dl) trebuie atent monitorizați pe durata fiecărei administrări. Trebuie efectuat frecvent controlul funcției cardiace (monitorizarea tensiunii arteriale, a frecvenței cardiace și a echilibrului hidric) și, dacă este necesar, monitorizarea greutății, măsurarea presiunii centrale venoase și monitorizare ecocardiografică. Pentru a evita apariția simptomelor de hiperhidratare, volumul de Vasaprostan 20 perfuzat nu trebuie să depășească 50 - 100 ml pe zi (pompă de perfuzat), iar timpul de perfuzat trebuie respectat întocmai. Înainte de externarea pacientului trebuie stabilizată funcția cardiovasculară.

Vasaprostan 20 trebuie administrat de către medici cu experiență în tratarea arteriopatiei obliterante cronice a membrelor inferioare și care sunt familiarizați cu monitorizarea funcției cardiovasculare, în unități specializate.

În caz de apariție a reacțiilor adverse se recomandă scăderea ratei de perfuzie sau întreruperea administrării.

Vasaprostan 20 conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Prudență la pacienții care utilizează concomitent alte vasodilatatoare sau anticoagulante.

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

Hipersensibilitate la alprostadil sau la oricare dintre excipienți.

Disfuncții cardiace cum sunt insuficiență cardiacă clasa III și IV (conform clasificării NYHA), aritmie cu modificări hemodinamice relevante, boală coronariană insuficient controlată, stenoză și/sau insuficiență mitrală și/sau aortică. Istoric de infarct miocardic în ultimele șase luni.

Edem pulmonar acut sau istoric de edem pulmonar la pacienții cu insuficiență cardiacă. Boală pulmonară cronică obstructivă severă (BPCO) sau boală pulmonară veno-oduzivă (BPVO). Infiltrat pulmonar diseminat.

Insuficiență hepatică.

Tendință la sângerare cum este cea existentă la pacienții cu ulcer gastric și/sau duodenal activ sau la cei cu politraumatisme.

Vasaprostan 20 nu trebuie administrat femeilor gravide sau celor care alăptează.

## **VII. Reluare tratament (condiții) - doar pentru afecțiunile 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 pacienți au conversie de la stadiile III - IV la stadiul II. Se recomandă monitorizarea pacienților la fiecare 6 luni sau mai repede dacă este nevoie. Pentru acei pacienți care avansează din nou spre stadiile III - IV se recomandă reluarea terapiei de 3 - 4 săptămâni. Există evidențe clinice foarte bune pentru repetarea curelor de 3 - 4 săptămâni de până la 4 ori.

**VIII. Prescriptori** - inițierea se face de către medici de specialitate din Clinica universitară.

## **#M6**

**DCI: IVABRADINUM**

### **I. INDICAȚII**

- *Tratamentul bolii coronariene ischemice*
- *Tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile la adulți cu boală coronariană ischemică și ritm sinusal. Ivabradina este indicată:*
  - *la adulți care au intoleranță sau contraindicație la beta-blocante*
  - *în asocieri cu beta-blocante la pacienți insuficient controlați cu o doză optimă de beta-blocant și a căror frecvență cardiacă este > 60 bpm.*

### **II. TRATAMENT**

*Tratamentul se începe cu doza de 2 x 5 mg/zi și în funcție de efectul clinic și cel asupra frecvenței cardiace (care se recomandă a nu se scădea sub 50 bătăi/min.), doza se crește la 2 x 7,5 mg/zi.*

### **III. PRESCRIPTORI**

*Tratamentul este inițiat de medici cardiologi/medici specialiști de medicină internă și medici de familie.*

## **#M5**

**DCI: ACID OMEGA-3-ESTERI ETILICI**

### **I. INDICAȚIE**

- *Post-infarct miocardic cu fracție de ejeție < 50 pentru scăderea riscului de moarte subită*
- *în dislipidemiile cu hipertrigliceridemie tipul IV în monoterapie, tipul IIb/III în combinații cu statine când controlul trigliceridelor este insuficient.*

### **II. Stadializarea afecțiunii**

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

- *nivel al trigliceridelor > 500 mg/dL*

### **IV. Tratament (doze, condițiile 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 și periodicitate)**

Se recomandă ca agenții de normalizare ai nivelului lipidelor să fie utilizați numai atunci când s-au realizat încercări rezonabile de a obține rezultate satisfăcătoare prin metode non-farmacologice. Dacă se decide pentru utilizarea acestor agenți, pacientul trebuie informat că utilizarea acestor medicamente nu reduce importanța dietei.

Tratamentul cu acid omega-3-esteri etilici se întrerupe la pacienții 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 oportunității continuării tratamentului prin monitorizarea regimului igienico-dietetic și 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 inițiat de medici în specialitatea cardiologie/medicină internă, diabet și boli de nutriție, nefrologie și este continuat de către medicii de familie pe baza scrisorii medicale, în doza și pe durata recomandată de medicul care inițiază tratamentul.

### **#B**

#### **DCI: VALSARTAN/CANDESARTAN CILEXETIL**

#### **Definiția afecțiunii:**

Diagnosticul de Insuficiență Cardiacă Cronică (ICC) se bazează pe evaluarea clinică, ce pleacă de la antecedentele pacientului, examenul fizic și investigațiile paraclinice adecvate. Conform Ghidului European de Diagnostic și Tratament al Insuficienței Cardiace Cronice (2005), componentele esențiale ale ICC sunt reprezentate de un sindrom în care pacienții trebuie să prezinte: simptome de IC, în special dispnee și astenie, în repaus sau în timpul activității fizice și edeme gambiery, precum și semne obiective de disfuncție cardiacă în repaus (preferabil ecocardiografice); dacă există dubii, diagnosticul este sprijinit de apariția unui răspuns la tratamentul adecvat.

Insuficiența 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 ține cont de ventriculul afectat inițial. 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 circulația sistemică (edeme periferice, hepatomegalie, ascita, efuziuni pleurale) predomină în faza inițială. Deoarece sistemul circulator este unul închis, IC ce afectează un ventricul îl va interesa și 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 și diastolică. În IC sistolică, este afectată ejecția sângelui. În timpul sistolei, ventriculii nu se contractă cu o forță suficientă pentru a învinge presiunea arterială (presarcină mare). Ca urmare, volumul de sânge pompat este prea mic, iar fracția de ejecție 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 îngroșării anormale a pereților ventriculari, ca în hipertrofia ventriculară. În cele mai multe cazuri, IC sistolică și diastolică coexistă la același pacient.

#### **Stadializarea afecțiunii:**

New York Heart Association (NYHA) a realizat un sistem de clasificare funcțională, pe baza simptomatologiei și a nivelului activității fizice, în relație cu calitatea vieții pacientului:

- Clasa I: pacienții au boala cardiacă, dar nu prezintă niciun disconfort în timpul activităților fizice obișnuite;
- Clasa a II-a: pacienții prezintă o ușoară limitare a activităților fizice;
- Clasa a III-a: pacienții prezintă o limitare marcată a activităților fizice, din cauza bolii;

- Clasa a IV-a: pacienții nu pot efectua nicio activitate fizică fără un anumit grad de disconfort. Aceștia prezintă simptomatologie de disfuncție cardiacă, inclusiv în repaus.

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

Ghidul European de Diagnostic și Tratament al Insuficienței Cardiace Cronice (2005) recomandă administrarea Blocanților Receptorilor Angiotensinei II (BRA) la următoarele categorii de pacienți:

- disfuncție asimptomatică a VS: BRA indicați în caz de intoleranță la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA);

- ICC simptomatică (NYHA II): BRA indicați cu sau fără IECA;

- ICC agravată (NYHA III - IV): BRA indicați cu sau fără IECA;

- ICC în stadiu terminal (NYHA IV): BRA indicați cu sau fără IECA.

În România, informațiile de prescriere ale BRA autorizați pentru tratamentul pacienților cu ICC prevăd administrarea la următoarele categorii:

Candesartan cilexetil: Pacienți cu IC și insuficiență funcțională sistolică a VS (fracție de ejeție a VS  $\leq 40\%$ ), ca tratament adjuvant la tratamentul cu IECA sau atunci când tratamentul cu IECA nu este tolerat.

Valsartan: Tratament simptomatic la pacienți cu IC, când nu pot fi utilizați IECA, sau ca tratament adjuvant al IECA, când nu pot fi utilizate beta-blocante.

### **II. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):**

Candesartan cilexetil: Doza inițială recomandată de candesartan cilexetil este de 4 mg, o dată pe zi. Creșterea treptată a acestei doze până la atingerea dozei țintă de 32 mg, o dată pe zi, sau a celei mai mari doze tolerate se efectuează prin dublarea dozei la intervale de cel puțin 2 săptămâni.

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții vârstnici sau la pacienții cu hipovolemie, insuficiență renală sau insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Tratament asociat

Se poate administra candesartan cilexetil în asociere cu alte tratamente ale insuficienței cardiace, inclusiv cu IECA, beta-blocante, diuretice sau glicozide digitale sau cu asocieri ale acestor medicamente.

Valsartan: Doza inițială recomandată de valsartan este de 40 mg, administrată de 2 ori pe zi. Creșteri ale dozei la 80 mg și 160 mg de 2 ori pe zi trebuie făcute la intervale de cel puțin 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 fracționat.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici sau la pacienții cu insuficiență renală (clearance al creatininei  $> 10$  ml/min).

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, fără colestază, doza de valsartan nu trebuie să depășească 80 mg.

Tratament asociat

Valsartan poate fi administrat în asociere cu alte medicamente pentru insuficiență cardiacă. Cu toate acestea, administrarea concomitentă cu un IECA și un beta-blocant nu este recomandată.

### **III. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

Ghidul European de Diagnostic și Tratament al Insuficienței Cardiace Cronice (2005) recomandă următoarele măsuri pentru monitorizarea pacienților cu ICC:

- folosirea unei echipe pluri-disciplinare;
- urmărire atentă, prima evaluare la 10 zile după externare;
- stabilirea planului de tratament la externare;
- creșterea accesului la îngrijirile de sănătate;
- optimizarea tratamentului cu ajutorul ghidurilor;
- evaluare precoce a semnelor și simptomelor (de ex. prin monitorizare la distanță);
- regim diuretic flexibil;

- educație și consiliere intensive;
- urmărirea în spital sau în ambulator;
- atenție la strategiile comportamentale;
- creșterea complianței.

#### **IV. Criterii de excludere din tratament:**

##### Candesartan cilexetil:

- hipersensibilitate la candesartan cilexetil sau la oricare dintre excipienții Atacand;
- sarcină și alăptare;
- insuficiență hepatică severă și/sau colestază;
- copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani.

##### Valsartan:

- hipersensibilitate la valsartan sau la oricare dintre excipienții Diovan;
- insuficiență hepatică severă, ciroza biliară și colestază;
- insuficiență renală severă (clearance creatinina < 10 ml/min) și pacienți care efectuează dializă;
- sarcină și alăptare;
- eficacitatea și siguranța nu au fost stabilite la copii și adolescenți (< 18 ani).

#### **V. Reluare tratament (condiții) - neaplicabil.**

**VI. Prescriptori:** Inițierea tratamentului se efectuează de către medici specialiști cardiologi.

#### **DCI: IRBESARTANUM**

##### **Definiții**

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 și 30 - 300 mg/g creatinină la femeie, dacă 2 determinări din 3 sunt pozitive în interval de 6 luni, în absența infecțiilor urinare, a DZ dezechilibrat, HTA necontrolate și a insuficienței cardiace.

##### **Indicații**

Irbesartanum este indicat în tratamentul de primă linie al Bolii cronice de rinichi diabetice cu: microalbuminurie asociată sau nu cu HTA și eRFG > 60 mL/min sau macroalbuminurie asociată cu HTA și eRFG > 30 mL/min.

##### **Tratament**

##### **Obiective**

- a. Dispariția/reducerea/reducerea progresiei microalbuminuriei spre macroalbuminurie;
- b. Reducerea macroalbuminuriei cu 50% după 6 luni;
- c. Reducerea degradării funcției renale.

##### **Doze**

300 mg/zi, în priză unică.

##### **Întreruperea tratamentului**

Este indicată numai în caz de efecte adverse: creșterea cu > 30% a creatininei serice față de valoarea bazală, în absența altor cauze de hipoperfuzie renală, este sugestivă probabil de stenoză semnificativă de





Chiar dacă aceste ținte 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 și ușor de mânuit. Cel mai sever efect advers este miopia și extrem de rar, rabdomioliza, situații în care administrarea medicamentelor trebuie oprită.

**Fibrații** scad trigliceridele și cresc HDL colesterolul, și într-o mai mică măsură decât statinele, reduc Cst T și LDL Cst. Sunt utile în tratamentul dislipidemiei la pacienții cu HDL Cst scăzut, TG crescute.

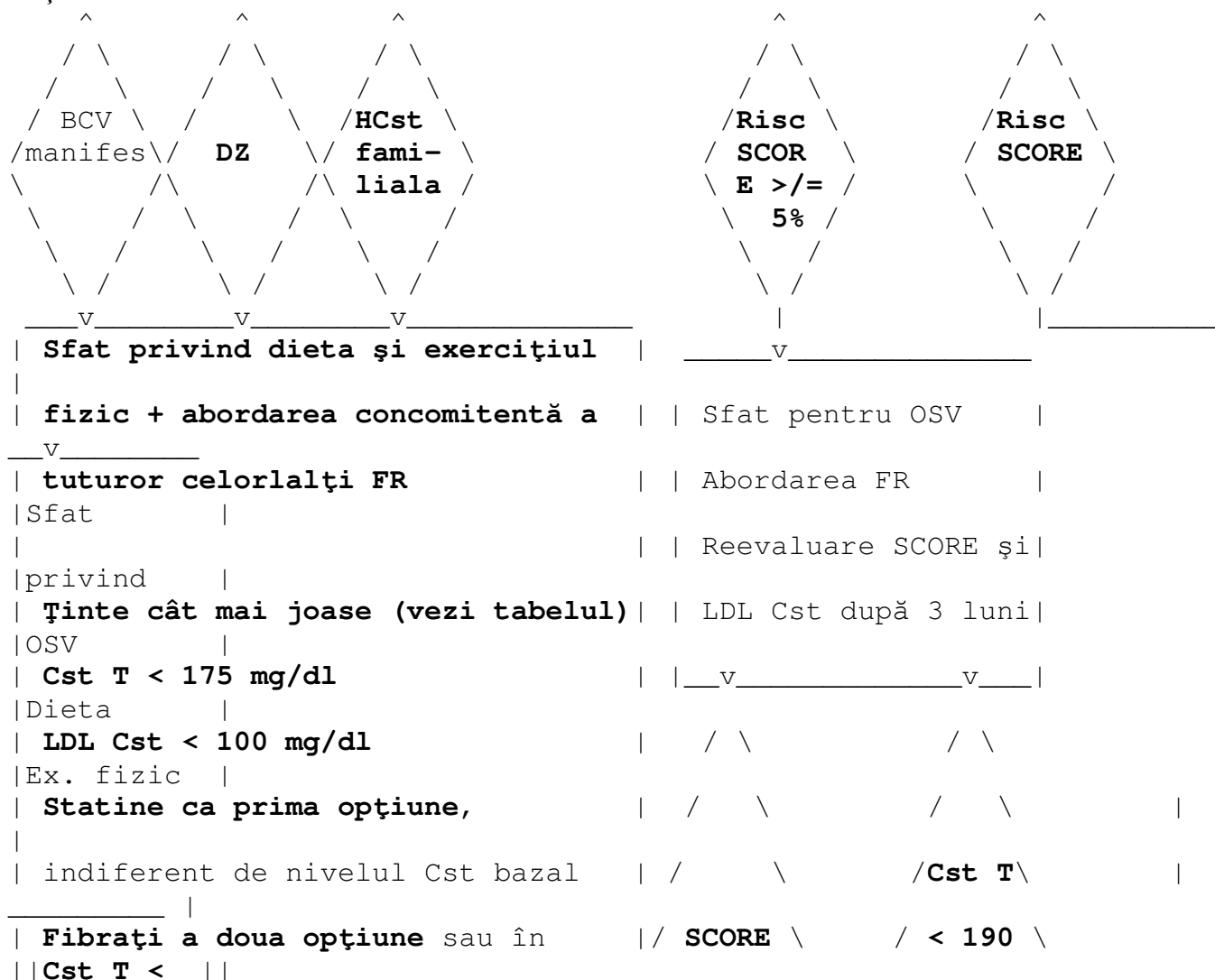
Monoterapia cu fibrați nu poate fi susținută ca terapie de prima linie la pacienții cu diabet, dar pot fi administrați la cei cu HDL scăzut în mod persistent, sau la cei cu nivele foarte înalte de TG, pentru diminuarea riscului de pancreatită.

**Ezetimibul**, un inhibitor al absorbției colesterolului din intestinul subțire, are efect redus de scădere a HDL Cst, dar pot fi administrați la pacienții cu BCV sau RCV înalt și boala activă de ficat, când statinele și fibrații sunt contraindicați sau la pacienții cu intoleranță la statine. Principala indicație a ezetimibului rămâne administrarea în tratament combinat cu statine, la pacienții cu risc CV foarte înalt și la care tratamentul cu statine sau statine și fibrați, concomitent cu dieta și exercițiul fizic, nu asigură atingerea nivelurilor țintă.

**Chiar și la cei la care terapia medicamentoasă se inițiază de la început, intervențiile privind optimizarea stilului de viață (OSV) - dieta și exercițiul fizic, trebuie susținute, pe tot parcursul monitorizării pacientului.**

### Algoritm

Pacienții cu **boala cardiovasculară manifestă, DZ tip 1 sau 2 sau dislipidemie severă** (ex. cei cu Hipercolesterolemie familială) au deja risc înalt. Pentru toți ceilalți, estimarea RCVG se face utilizând hărțile de risc SCORE.





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 intoleranță 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**

### #M7

**DCI: SILDENAFILUM, BOSENTANUM, AMBRISANTANUM**

**DCI: SILDENAFILUM, BOSENTANUM**

*Hipertensiunea pulmonară la copil este o problemă importantă de sănătate publică în prezent, în România, iar subgrupul hipertensiunii pulmonare secundare bolilor cardiace congenitale este potențial curabil în majoritatea cazurilor. Datorită diagnosticării tardive a bolilor cardiace congenitale (care adesea se însoțesc în evoluție de hipertensiune pulmonară), incidența hipertensiunii pulmonare în populația pediatrică este extrem de mare, însă există încă, până la un anumit moment în decursul evoluției, posibilitatea operării malformației cardiace și, în consecință, de dispariție/ameliorare a hipertensiunii pulmonare. Având în vedere durata evoluției acestei hipertensiuni pulmonare, este necesară terapia ei medicamentoasă, înainte și o perioadă după operație, pentru a face posibile aceste corecții chirurgicale tardive.*

*Etiologia sa este multiplă:*

*A. secundară (malformații cardiace congenitale sau dobândite, colagenoze etc.)*

*B. idiopatică (hipertensiunea pulmonară idiopatică)*

*A. Din categoria pacienților cu malformații cardiace congenitale și care dezvoltă hipertensiune pulmonară secundară deosebit de trei categorii aparte:*

*1. Malformațiile cardiace congenitale simple cu șunt stânga-dreapta care evoluează spre hipertensiune pulmonară (defect septal atrial, defect septal ventricular, canal arterial persistent etc.)*

*Deoarece nu există o rețea de cardiologie pediatrică, numeroși copii rămân nediagnosticați și nu sunt operați la timp, dezvoltând hipertensiune pulmonară.*

*Hipertensiunea pulmonară fixă, ireversibilă, face imposibilă corecția chirurgicală a acestor copii.*

*Pentru a aprecia posibilitatea efectuării corecției chirurgicale la un copil cu malformație cardiacă congenitală și hipertensiune pulmonară, acești copii trebuie testați invaziv, prin cateterism cardiac,*

pentru a aprecia rezistențele lor pulmonare (test care se realizează în laboratoarele de angiografie specializate din țară), utilizând vasodilatatoare de tipul oxidului nitric sau ilomedin. Ulterior, dacă testele arată că sunt încă operabili (rezistențe vasculare pulmonare RVP, valori moderat crescute), necesită tratament vasodilatator pulmonar, în vederea scăderii rezistențelor pulmonare, pentru a asigura postoperator o evoluție bună. În perioada postoperatorie, unii dintre ei necesită continuarea terapiei vasodilatatoare pulmonare, în condițiile în care rezistențele pulmonare se mențin crescute pe o perioadă de timp. Medicamentele care există pe piața farmaceutică românească și au proprietăți vasodilatatoare pulmonare sunt: Sildenafilum și Bosentanum. Terapia pregătitoare preoperatorie se administrează pe o perioadă de 2 - 3 luni, în timp ce în postoperator se menține tratamentul maximum 6 luni - total 8 - 9 luni de terapie vasodilatatoare pre- și postoperatorie, pentru a putea beneficia de tratament chirurgical în bune condiții și a fi complet vindecați la finele acestui tratament.

2. Malformații cardiace congenitale la care s-a instalat deja hipertensiunea pulmonară fixă, ireversibilă.

Pacienții la care s-a instalat deja hipertensiunea pulmonară ireversibilă, cu rezistențe vasculare pulmonare prohibitive, nereactive la testul vasodilatator, pacienți cianotici, cu șunt dreapta-stânga, cunoscuți ca având sindromul Eisenmenger, sunt pacienți care au două opțiuni terapeutice: transplantul cord-plămân (intervenție care nu se practică în România încă, este extrem de costisitoare și leagă practic pacientul de spital asigurând o supraviețuire în medie de 10 ani, conform datelor din literatură) și terapia vasodilatatoare care ameliorează condițiile de viață și asigură o supraviețuire de aproximativ 20 - 30 de ani fără intervenții invazive.

3. O a treia categorie de pacienți o constituie copiii cu malformații cardiace congenitale complexe: transpoziția de mari vase, trunchiul arterial comun și cei cu fiziologie a malformațiilor cardiace tip ventricul unic, anastomoze cavo-pulmonare. Această categorie abia începe să devină o problemă, în condițiile în care în România asemenea operații de corecție a acestor leziuni se fac de cel mult 5 - 6 ani. În următorii ani ne vom confrunta cu problemele ridicate de acești pacienți, atât în patologia pediatrică, dar mai ales în cea a adultului (pentru că acești copii, operați pentru malformații cardiace congenitale complexe vor deveni adolescenți sau adulți cu necesități particulare de îngrijire, dar mai ales de urmărire).

4. Pacienții cu hipertensiune pulmonară idiopatică sunt mult mai rari în perioada copilăriei decât la vârsta adultă. Evoluția și prognosticul lor este mult mai sever decât al pacienților cu sindrom Eisenmenger; necesită terapie continuă, iar speranța de viață este sub 2 ani.

#### A. PENTRU COPII:

##### CRITERII DE INCLUDERE ȘI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

- Grupa de vârstă 0 - 18 ani;
- Malformații cardiace congenitale cu șunt stânga-dreapta care evoluează spre hipertensiune pulmonară cu rezistențe pulmonare vasculare crescute, reactive la testul vasodilatator;
- Sindrom Eisenmenger;
- Malformațiile cardiace congenitale complexe de tip ventricul unic și anastomozele cavo-pulmonare, cu creșterea presiunii în circulația pulmonară;
- Hipertensiunea pulmonară idiopatică.
- se estimează un număr de aproximativ 15 bolnavi cu malformație cardiacă congenitală și hipertensiune pulmonară secundară, operabili și care necesită tratament vasodilatator de pregătire a patului vascular și un număr de aproximativ 10 pacienți care necesită tratament timp îndelungat;
- durata tratamentului este de 8 - 9 luni: 2 - 3 luni preoperator și 6 luni postoperator, cu reexplorare hemodinamică la 6 luni postoperator;
- în cazul sindromului Eisenmenger sau a hipertensiunii pulmonare idiopatice: terapie pe toată durata vieții; estimăm un număr de 10 bolnavi pediatrici cu necesitate de terapie vasodilatatoare pe durată nelimitată;
- necesitatea dispensarizării acestor pacienți.

##### - TRATAMENTUL CU SILDENAFILUM:

- Inițierea tratamentului: urmărirea funcției renale, hepatice, testul de mers de 6 minute (la pacienții care se pretează la efectuarea acestui test având în vedere grupa de vârstă, afecțiunea cardiacă), examen fund de ochi pentru depistarea retinitei pigmentare (administrat cu precauție);

- Pacienții sunt reevaluați lunar din punct de vedere clinic, biologic, ecocardiografic și terapeutic în vederea creșterii progresive a dozei de Sildenafilum și pentru depistarea eventualelor efecte adverse;

- După 2 - 3 luni de tratament se repetă explorarea hemodinamică invazivă în vederea determinării rezistențelor vasculare pulmonare și stabilirii indicației de corecție chirurgicală;

- La pacienții cu indicație de corecție chirurgicală se va continua în perioada postoperatorie tratamentul cu Sildenafilum timp de 6 luni după care pacientul se reexploarează hemodinamic. În cazul în care rezistențele vasculare pulmonare sunt normale, se va sista tratamentul. Persistența RVP crescute impune continuarea tratamentului vasodilatator pulmonar pe toată durata vieții.

#### **- TRATAMENT CU BOSENTANUM:**

- Inițierea tratamentului cu Bosentanum: doza terapeutică în funcție de greutatea corporală, se va administra în 2 prize.

- Evaluarea periodică clinică, biologică, ecocardiografică: se urmăresc probele hepatice (hepatotoxicitatea - efectul advers cel mai frecvent raportat), hemoglobina, hematocrit

#### **DURATA TRATAMENTULUI ȘI DOZELE TERAPEUTICE:**

- **Tratamentul cu Sildenafilum:**

- Durata tratamentului preoperator în vederea pregătirii patului vascular pulmonar: 2 - 3 luni, urmat de explorare hemodinamică invazivă. Doza inițială este de 0.25 mg/kg/doză în 4 prize, cu creșterea progresivă a dozei la 0.5 mg/kg/doză și ulterior la 1 mg/kg/doză în 4 prize;

- La pacienții cu indicație de corecție 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 ciuda tratamentului chirurgical și vasodilatator pulmonar (după cele 6 luni de tratament postoperator) pacientul necesită tratament vasodilatator pulmonar (Bosentanum) pe toată durata vieții.

- **Tratament cu Bosentanum:**

- La pacienții cu malformații cardiace congenitale și hipertensiune pulmonară secundară, durata tratamentului este în funcție de reactivitatea patului vascular pulmonar, în medie între 9 - 12 luni;

- La pacienții cu malformații cardiace congenitale și hipertensiune pulmonară secundară, la care după tratamentul vasodilatator pulmonar în vederea pregătirii patului vascular pulmonar, rezistențele vasculare pulmonare sunt crescute, contraindicând corecția chirurgicală - tratament pe toată durata vieții;

- La pacienții la care postoperator rezistențele vasculare pulmonare se mențin crescute, se va continua tratamentul pe toată durata vieții - terapie vasodilatatoare pulmonară unică sau asociată;

- La pacienții cu sindrom Eisenmenger și hipertensiune pulmonară idiopatică tratamentul se va administra pe toată durata vieții;

- Având în vedere grupa de vârstă pediatrică, administrarea Bosentanumului se face raportat la greutatea corporală. La pacienții 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 pacienții cu rezistențe vasculare pulmonare prohibitive se va continua tratamentul vasodilatator pulmonar pe toată durata vieții.

#### **CONTRAINDICAȚII AL TRATAMENTULUI VASODILATATOR PULMONAR:**

- Hipersensibilitatea la unul din componentele produsului

- Sarcina

- Administrarea concomitentă cu ciclosporina (Bosentanum)

- Insuficiența hepatică (Bosentanum)

- Boala pulmonară veno-ocluzivă

#### **ADMINISTRARE CU PRECAUȚIE A TRATAMENTULUI VASODILATATOR PULMONAR:**

- Hipertensiunea arterială sistemică

- Retinita pigmentară (Sildenafilum)

- Ischemie miocardică, aritmii
- Malformații ale penisului sau patologii care predispun la priapism (leucemie, mielom multiplu, siclemie) (Sildenafilum)

Administrare concomitentă de nitrați, vasodilatatoare sistemice

#### MEDICI PRESCRIPTORI:

Prescrierea medicației precum și dispensarizarea se recomandă a fi făcute în următoarele centre:

- Institutul de Boli Cardiovasculare și Transplant Tg. Mureș - Clinica Cardiologie Pediatrică: Prof. Univ. Dr. Rodica Toganel
- Centrul Inimii Cluj-Napoca - Clinica Chirurgie Cardiovasculară, Secția Cardiologie Pediatrică: Dr. Simona Oprita
- Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii «Louis Turcanu» Timișoara: Conf. Dr. Gabriela Dor

#### B. PENTRU ADULȚI:

##### 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 șunt stânga-dreapta de tipul defect septal ventricular (DSV), defect septal atrial (DSA), canal arterial persistent (PCA).
- Condiții suplimentare obligatorii față de bolnavii din lista de mai sus:
    - 1) vârsta între 18 și 70 ani;
    - 2) pacienți cu HTAP aflați în clasa funcțională II - IV NYHA;
    - 3) pacienții la care cateterismul cardiac drept evidențiază o PAPm > 35 mm Hg și PAPs > 45 mmHg, presiune capilară pulmonară < 15 mmHg;
    - 4) pacienții a căror distanță la testul de mers de 6 minute efectuat inițial este > 100 metri și < de 450 metri;
    - 5) pacienții trebuie să fie incluși în Registrul Național de Hipertensiune Arterială Pulmonară.

##### CRITERII DE EXCLUDERE:

- pacienții cu HTAP secundară unor entități nespecificate în criteriile de includere și în indicațiile ghidului de tratament.
- pacienții cu boli cardiace congenitale altele decât cele precizate la criteriile de includere.
- pacienții cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoțesc de hipertensiune venoasă pulmonară.
- pacienți care prezintă patologii asociate severe, cu speranța de supraviețuire mică (neoplasme, insuficiență renală cronică severă, insuficiență hepatică severă).
- pacienții care prezintă contraindicații legate de medicamentele vasodilatatoare utilizate.
- pacienții cu alergii sau intoleranță cunoscută la medicamentele vasodilatatoare utilizate.

##### DURATA TRATAMENTULUI

Tratamentul se administrează pe termen nelimitat, pe toată durata vieții pacientului sau până la îndeplinirea condițiilor de întrerupere a tratamentului.

##### MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM

Pacient, 20 mg x 3/zi

Din totalul de 100 pacienți tratați estimăm un număr de 60 pacienți cu Sildenafilum în monoterapie și 15 pacienți cu biterapie orală cu Bosentanum, finanțați anual în total 75 pacienți sub terapie cu Sildenafilum.

##### CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM:

a. Inițierea tratamentului cu Sildenafilum

*Tratamentul cu Sildenafilum se inițiază în doze terapeutice (pacient adult, 20 mg x 3/zi), fără creștere progresivă a dozelor. Tratamentul cu Sildenafilum nu necesită monitorizare biologică.*

*b. Creșterea dozelor de Sildenafilum cu 33% (pacient adult, 20 mg x 4/zi) în cazul absenței ameliorării sau agravării clinice.*

*c. Terapie asociată cu Bosentanum, în cazul absenței 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 indicației medicale,*

*iii. Decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Sildenafilum în cazul intoleranței la tratament.*

#### **MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU BOSENTANUM**

*pacient adult, 125 mg x 2/zi*

*Din totalul de 100 pacienți adulți tratați estimăm un număr de 25 pacienți cu Bosentanum în monoterapie și 15 pacienți cu biterapie orală finanțați anual, în total 40 pacienți adulți sub terapie cu Bosentanum.*

#### **CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU BOSENTANUM**

*Inițierea tratamentului cu Bosentanum*

*i. Tratamentul cu Bosentanum se inițiază în doze de 50% (la adult 62,5 mg de 2 ori pe zi la interval de 12 ore) față de doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată, pentru o perioadă de 1 lună, cu monitorizarea valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT). În cazul toleranței hepatice bune se crește doza de Bosentan 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 și ulterior o dată pe lună pe toată durata tratamentului cu Bosentan.*

*Bosentanum și funcția hepatică*

*i. Reducerea dozelor administrate de Bosentanum cu 50% - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la 2 determinări succesive) între 3 și 5 ori față de valoarea maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT și ASAT la 2 săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reveni la doza inițială de administrare a Bosentan.*

*ii. Întreruperea temporară a administrării Bosentanum - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la 2 determinări succesive) între 5 și 8 ori față de maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT și ASAT la 2 săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reintroduce progresiv tratamentul cu Bosentan.*

*iii. Întreruperea definitivă a administrării Bosentanum - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la 2 determinări succesive) la peste 8 ori față de maximă normală a testului.*

*Terapie asociată cu Sildenafilum, în cazul absenței 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 indicației medicale*

*iii. Decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bosentanum în cazul intoleranței 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 ȘI BOSENTANUM ÎN ASOCIERE**

*pacient adult: sildenafilum 20 mg x 3/zi și bosentanum 125 mg x 2/zi*

*Din totalul de 100 pacienți tratați estimăm un număr de 15 pacienți cu biterapie orală finanțați anual.*

#### **CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM ȘI BOSENTANUM**

*Inițierea tratamentului cu Bosentanum*

i. *Tratamentul cu Bosentanum se inițiază în doze de 50% (la adult 62,5 mg de 2 ori pe zi la interval de 12 ore) față de doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată, pentru o perioadă de 1 lună, cu monitorizarea valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT). În cazul toleranței hepatice bune se crește doza de Bosentan 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 și ulterior o dată pe lună pe toată durata tratamentului cu Bosentanum.*

*Bosentanum și funcția hepatică*

i. *Reducerea dozelor administrate de Bosentanum cu 50% - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la 2 determinări succesive) între 3 și 5 ori față de valoarea maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT și ASAT la 2 săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reveni la doza inițială de administrare a Bosentanum.*

ii. *Întreruperea temporară a administrării Bosentanum - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la 2 determinări succesive) între 5 și 8 ori față de maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT și ASAT la 2 săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reintroduce progresiv tratamentul cu Bosentanum.*

iii. *Întreruperea definitivă a administrării Bosentanum - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la 2 determinări succesive) la peste 8 ori față de maxima normală a testului.*

*Oprirea tratamentului Bosentanum*

i. *Decesul pacientului*

ii. *Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Bosentan, contrar indicației medicale*

iii. *Decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bosentan în cazul intoleranței la tratament sau rezoluția criteriilor de indicație a tratamentului*

iv. *Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Bosentan datorită unui posibil efect de rebound. Se recomandă reducerea treptată a dozelor într-un interval de 3 - 7 zile.*

*Inițierea tratamentului cu Sildenafilum*

i. *Tratamentul cu Sildenafilum se inițiază în doze terapeutice (pacient adult, 20 mg x 3/zi), fără creștere progresivă a dozelor. Tratamentul cu Sildenafilum nu necesită monitorizare biologică.*

*Creșterea dozelor de Sildenafilum cu 33% (pacient adult, 20 mg x 4/zi) în cazul absenței ameliorării sau agravării clinice.*

*Terapie asociată cu Bosentanum, în cazul absenței ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Sildenafilum.*

*Oprirea tratamentului cu Sildenafilum:*

i. *Decesul pacientului.*

ii. *Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Sildenafil, contrar indicației medicale,*

iii. *Decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Sildenafilum în cazul intoleranței la tratament.*

## **MEDICI PRESCRIPTORI**

*Medicamentul poate fi prescris de către una din cele 4 Comisii formate din medici pneumologi, cardiologi, reumatologi, sub auspiciile Programului Național de Tratament al Hipertensiunii Arteriale Pulmonare din cadrul Programului Național de Boli Rare, în 4 centre importante medicale din țară: București, Iași, Cluj și Timișoara.*

## **AMBRISENTANUM**

### **Indicații terapeutice**

1. *tratamentul pacienților adulți cu hipertensiune arterială pulmonară (HTAP), clasele funcționale II și III - conform clasificării OMS, pentru a ameliora capacitatea de efort.*

2. *HTAP idiopatică*

3. *HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv.*

**Criterii de includere:** *pacienți cu HTAP idiopatică, HTAP clasa funcțională II și III (clasificarea OMS), HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv.*

**Criterii de excludere:** *Hipersensibilitate la substanța activă, la soia sau oricare dintre excipienți, sarcina, femeii aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente, femeii care alăptează, insuficiență hepatică severă (cu sau fără ciroză), valorile inițiale ale transaminazelor hepatice*

(aspartat-aminotransferaza (AST) și/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 funcționale II și III - conform clasificării OMS - 5 mg o dată pe zi. La pacienții cu simptome de clasă funcțională III a fost observată o eficacitate suplimentară în cazul administrării de ambrisentan 10 mg, observându-se totuși o creștere a edemelor periferice.

HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv - 5 mg o dată pe zi. Pentru o eficacitate optimă, pacienții cu HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv pot necesita ambrisentan 10 mg. Înainte să poată fi luată în considerare o creștere a dozei la 10 mg ambrisentan la acești pacienți,

Tratamentul trebuie evaluat la 3 - 4 luni după inițiere. Dacă pacientul atinge obiectivele terapeutice stabilite, tratamentul se continuă concomitent cu urmărirea atât a eficacității cât și pentru surprinderea apariției exacerbarilor

**Prescriptori:** medici din specialitatea pneumologie

## **#B**

### **DCI: DERMATOCORTICOIZI**

#### **1. Introducere**

- dermatocorticoizii reprezintă cea mai utilizată clasă de medicamente în dermatologie fiind indicați în majoritatea dermatozelor inflamatorii acute, subacute sau cronice.
- dermatocorticoizii sunt glucocorticoizi formulați farmacologic pentru administrare topică. Au în comun structura cortizolului. Anumite modificări structurale aduse moleculei de cortizol determină apariția unui efect terapeutic antiinflamator.
- testul de vasoconstricție permite clasificarea dermatocorticoizilor în funcție de potență [1]
- dezvoltarea industriei farmaceutice a condus la apariția a numeroase preparate cortizonice de uz topic, diferite atât ca potență (patru clase de potență) cât și ca formă de prezentare (soluție, cremă, unguent). Accesibilitatea nelimitată de prescripția dermatologică și efectele imediate spectaculoase au determinat utilizarea abuzivă, nejudicioasă, mai ales a dermatocorticoizilor superpotenți. Pe termen lung consecințele acestei abordări terapeutice s-au dovedit defavorabile prin reacțiile adverse locale și/sau sistemice ale topicelor cortizonice (ex. atrofie, telangiectazii).
- diversitatea dermatocorticoizilor comercializați la ora actuală precum și 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 național privind utilizarea dermatocorticoizilor" elaborat de liderii de opinie ai dermatologiei românești [2]

#### **2. Clasificarea dermatocorticoizilor (după Societatea Română de Dermatologie)**

- clasa I - dermatocorticoizi cu potență scăzută
  - hidrocortizon acetat
- clasa II - dermatocorticoizi cu potență medie
  - flumetazon pivalat
  - fluocortolon caproat
  - triamcinolon acetamid
- clasa III - dermatocorticoizi cu potență mare
  - fluocinolon acetamid
  - halometazon monohidrat
  - budesonid
  - betametazon dipropionat
  - hidrocortizon butiric
  - fluticazon propionat
  - metilprednisolon aceponat
  - mometazon furoat
- clasa IV - dermatocorticoizi superpotenți

- clobetazol propionat

### **3. Dermatocorticoizi cu potență scăzută (clasa I)**

- indicați în tratamentul afectărilor cutanate cu componentă inflamatorie discretă, pentru aplicații pe zone extrem de sensibile sau pe suprafețe corporale întinse.
- reacțiile adverse sunt minore dar și efectul lor terapeutic este modest.

### **4. Dermatocorticoizi cu potență medie (clasa II)**

- sunt reprezentați în principal de substanțe cu moleculă fluorurată.
- diferența de potență semnificativă între topicile cortizonice de clasă III și II le face pe acestea din urmă inferioare din punct de vedere al eficacității terapeutice, în condițiile în care prezența atomilor de fluor determină frecvent reacții adverse locale ireversibile [3], [4].

### **5. Dermatocorticoizi cu potență mare (clasa III)**

- reprezintă indicația de elecție în tratamentul majorității dermatozelor inflamatorii.
- pot fi utilizați în monoterapie, chiar de la debutul tratamentului sau în continuarea aplicațiilor de dermatocorticoizi superpotenți.
- este recomandată folosirea preparatelor de clasă III fără moleculă fluorurată (mometazon furoat, metilprednisolon aceponat, hidrocortizon butirat) care prezintă reacții adverse minime.
- raportul eficiență/reacții adverse este maxim în cazul dermatocorticoizilor de nouă generație (mometazon furoat, fluticazon propionat, metilprednisolon aceponat)

### **6. Dermatocorticoizi superpotenți (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 suprafețe corporale relativ reduse și în special pentru zonele recalcitrante la terapie).
- după amorsarea efectelor inflamatorii inițiale este recomandabilă folosirea dermatocorticoizilor nefluorurați de potență III sau I pentru evitarea apariției reacțiilor adverse.
- utilizarea îndelungată, pe suprafețe corporale întinse a dermatocorticoizilor superpotenți determină efecte secundare negative importante, atât sistemice (secundare absorbției transcutanate: supresia glandelor suprarenale, depresia imunitară, afectarea oculară, încetinirea creșterii și favorizarea infecțiilor secundare), cât și cutanate (atrofie, vergeturi, telangiectazii, acnee, foliculite). Acestea din urmă, adesea ireversibile, sunt din ce în ce mai des întâlnite, deoarece pacienții nu sunt corect informați sau achiziționează preparatele fără prescripție medicală.
- pacienții trebuie să fie corect informați despre riscurile aplicării abuzive ale acestor medicamente.

### **7. Selecția 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 și acute. Este acceptată cosmetic. Are în compoziție conservanți posibil sensibilizanți.
  - loțiunea, spray-ul, gelul - acceptabilitate cosmetică maximă, indicate pentru tratamentul leziunilor acute și al zonelor păroase. Conțin alcool sau propilen glicol care pot determina senzație de arsură la aplicare.
- tipul leziunii
  - leziuni acute, tegumente subțiri - se preferă dermatocorticoizi nefluorurați clasa (III)
  - leziuni cronice, tegumente groase - se preferă dermatocorticoizi clasa III eventual IV
  - tegumentele sensibile (față, pliuri) necesită administrarea de dermatocorticoizi cu profil de siguranță ridicat (clasa III nefluorurați)

### **8. Administrarea dermatocorticoidului**

- dermatocorticoidul se administrează topic singur și nu în combinație cu un alt preparat cortizonic (pe o rețetă nu se pot afla 2 preparate cortizonice de clasă III fără moleculă fluorurată)
- cantitatea de dermatocorticoid administrată este în conformitate cu sistemul "unității falangiene") - Anexă



- suprafața maximă pe care poate fi administrat dermatocorticoidul este de 30%.

## ANEXA 1

### Sistemul unității 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 cantități, suficiente pentru acoperirea diferitelor regiuni ale corpului.

regiunea	3 - 6 luni	1 - 2 ani	3 - 5 ani	6
- 10 ani				
adult				
față și 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
1 FTU				
membru inferior	1,5 FTU	2 FTU	3 FTU	4,5 FTU
6 FTU				
- picior				2
2 FTU				

N.B.

Cantitatea maximă de dermatocorticoizi administrată corect - 30% din suprafața corporală - este de 2 tuburi de medicament săptămânal.

## #M6

### DCI: CABERGOLINUM

#### I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU CABERGOLINUM

##### 1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu cabergolinum

A. Pacienți cu prolactinoame certificate prin următoarele două criterii: adenoame hipofizare documentate CT sau RMN, fără sindrom de compresiune optochiasmatică și valori ale prolactinei serice  $\geq 100$  ng/ml sau de  $> 4$  x valoarea sup. a normalului pentru sex.

B. Pacienți cu prolactinoame **rezistente la tratamentul cu bromocriptină** - rezistența fiind definită ca lipsa normalizării valorilor prolactinei și/sau lipsa scăderii diametrului tumoral sub tratament cu bromocriptină în doze de maxim 20 mg/zi, administrate timp de 6 luni.

C. Pacienți cu prolactinoame care au dovedit intoleranță (datorită reacțiilor adverse) la terapia cu bromocriptină.

D. Pacienți cu prolactinoame operate, în condițiile persistenței unui rest tumoral funcțional.

E. Adenoamele cu secreție mixtă de GH și prolactină, dovedită prin imunohistochimie sau prin valori crescute ale prolactinei serice preoperator.

F. Pacienți cu acromegalie care nu răspund la dozele maxime de analogi de somatostatin, ca terapie adjuvantă la aceștia.

G. Pacienți cu sindrom de tijă hipofizară și hiperprolactinemie, determinate de procese expansive (tumorale, infiltrative, vasculare) în regiunea hipotalamo-hipofizară sau postchirurgical sau posttraumatic.

## **2. Parametri de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu cabergolină (evaluări nu mai vechi de 6 luni):**

A. Caracteristici clinice prolactinom (manifestări de hipogonadism, eventuale semne de compresie tumorală sau de insuficiență hipofizară), certificate obligatoriu de următoarele două criterii:

a. Valori ale prolactinei serice bazale  $\geq 100$  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 funcțională:

- excluderea unei sarcini în evoluție: anamneză, test de sarcină/dozarea hCG
  - medicamentoasă - prin anamneză completă; întreruperea administrării medicației timp de 72 ore ar trebui să se asocieze cu normalizarea valorilor PRL
  - insuficiența tiroidiană sau sindromul ovarelor polichistice (prin dozări hormonale specifice);
  - insuficiența hepatică sau renală severe;
  - excluderea prezenței 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 complicațiilor (susținute prin documente anexate), a terapiilor urmate și a contraindicațiilor pentru alte terapii (susținute prin documente anexate).

## **3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru inițierea 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 funcție de caz) la femeile de vârstă fertilă pentru aprecierea statusului reproductiv.
- În cazul macroprolactinoamelor și:
  - 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 intenție este cel chirurgical, cu excepția modificărilor minime de câmp vizual.
- Ecografie cardiacă pentru excluderea valvulopatiei.

## **II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL TRATAMENTULUI CU CABERGOLINUM**

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de vârstă (având prioritate cei tineri) și de:

- a) dimensiunile adenomului și eventuala extensie extraselară, cu excepția sd. de compresiune optochiasmatică (apreciate prin CT sau RMN și examen oftalmologic).
- b) existența insuficienței hipofizare asociate;
- c) dorința de concepție în cazul pacientelor de vârstă reproductivă.

## **III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU PROLACTINOM ÎN TRATAMENT CU CABERGOLINUM**

Tratamentul cu cabergolinum se va administra pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu cabergolinum (a se vedea punctul I.1).

Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Acest preparat se administrează pe cale orală în două prize pe săptămână, la interval de 3 zile, cu creșterea progresivă a dozelor până la obținerea unui răspuns terapeutic adecvat sau până la apariția reacțiilor de intoleranță.

Doza inițială este de 2 mg/săptămână, administrate în două prize la interval de 3 zile, urmând să se crească progresiv în funcție de controlul simptomatologiei și al secreției 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 condiția ca examenul RMN să constate dispariția prolactinomului sau

*persistența unui adenom hipofizar cu dimensiuni reduse cu > 50% față de cele inițiale, dar constante la cel puțin 3 examene RMN/CT efectuate la intervale de 6 luni. După întreruperea tratamentului se va determina valoarea prolactinei la 3 luni, reapariția valorilor patologice reprezentând indicație de reluare a tratamentului. Dacă valorile PRL se mențin în limite normale, se repetă peste alte 3 luni când se repetă și imagistica hipotalamo-hipofizară, pentru confirmarea aspectului staționar. Ulterior monitorizarea se va face anual sau la 2 ani.*

#### **IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU CABERGOLINUM**

*Reevaluările pentru monitorizarea pacienților 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 și 12 luni pentru stabilirea dozei eficiente de terapie și monitorizarea reacțiilor adverse la tratament.*

*Evaluările vor cuprinde evaluarea simptomatologiei, dozarea valorilor prolactinei și în funcție de caz a celorlalți tropici hipofizari, ecografia utero-ovariană la femei și dozarea testosteronului la bărbați, pentru aprecierea funcției reproductive.*

*Evaluarea imagistică se va face în funcție de dimensiuni și de prezența complicațiilor neurooftalmice fie la interval de 6 luni, fie la interval de 1 an.*

*B. După stabilirea dozei de cabergolină care mențin 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 excepția 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 inițiale*

*B. Criterii de control terapeutic satisfăcător:*

- Simptomatologie controlată*
- Valori normale ale prolactinei*
- Scăderea dimensiunilor adenoamelor (diametrul maxim) cu maxim 30% din dimensiunile inițiale*

*C. Criterii de control terapeutic minim:*

- Simptomatologie controlată*
- Scăderea valorilor prolactinei dar fără normalizarea lor (cu menținerea lor < 2 x normal)*
- Dimensiuni constante sau în regresie ale adenomului hipofizar*

##### **3. Criterii de ineficiență terapeutică:**

- Menținerea insuficienței gonadice (clinic și hormonal)*
- Valori ale PRL > 2 x normal*
- Dimensiuni constante sau evolutive ale adenomului hipofizar*

#### **V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU CABERGOLINUM**

*- Pacienți 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 secreție mixtă de GH și 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 excepția pacientelor cu macroprolactinoame la care tratamentul se va continua, putând fi opțional înlocuit cu Bromocriptina (conform Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2011)*

*- Apariția reacțiilor adverse la tratament;*

*- Valvulopatiile moderate-severe constatate în timpul terapiei cu cabergolină;*

- *Complianța scăzută la tratament și monitorizare.*

## **VI. PRESCRIPTORI**

*Inițierea 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/COMBINAȚII**

### **Combinații**

Menopauza, etapa fiziologică a procesului de sexualizare, a fost definită de Organizația Mondială a Sănătății ca fiind acel moment în timp în care apare oprirea definitivă a menstruelor ca urmare a pierderii activității foliculare ovariene; este practic un diagnostic retrospectiv, confirmat convențional 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 funcție de factori multipli, deși simptomele ce reflectă declinul activității ovariene încep de obicei cu 5 ani anterior menopauzei.

Simptomatologia menopauzei constă în amenoree secundară definitivă, manifestări vaso-motorii, modificări involutive și de troficitate la nivelul pielii, mucoaselor, sânului și aparatului urinar, diminuarea masei osoase cu apariția osteoporozei, boli cardio-vasculare, modificări psihice și alte fenomene asociate.

Obiectivele terapiei constau în ameliorarea sau amendarea fenomenelor vegetative, magnitudinea răspunsului fiind direct proporțională cu doza agentului terapeutic utilizat, ameliorarea simptomelor determinate de fenomenele de atrofie și prevenția/tratarea osteoporozei și 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 și 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 absorbție 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 și previne pierderea de masa osoasă, reducând riscul de osteoporoză și de fractură.

## **I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU AGENȚI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBinate**

### **1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu agenți terapeutici estrogenici - regimuri terapeutice combinate**

A. Paciente cu menopauza timpurie (sub 40 de ani) indusă chirurgical, medicamentos sau radică;

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 ținut pentru simptome vulvo-vaginale;

- prevenția osteoporozei de postmenopauză; dacă indicația este strict doar pentru osteoporoză se utilizează preparatele nonestrogenice.

### **2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu agenți terapeutici estrogenici - regimuri terapeutice combinate**

**(evaluări nu mai vechi de 6 luni):**

A. anamneză și examen clinic;

B. examen ginecologic;

C. investigații paraclinice:

- examene biochimice incluzând obligatoriu glicemie, transaminaze, profil lipidic;

- examen Babes-Papanicolau;

- mamografie bilaterală;
- evaluarea densității 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 inițierea tratamentului cu agenți terapeutici estrogenici - regimuri terapeutice combinate:**

- determinarea nivelului de FSH; o valoare peste 40 mUI/ml este diagnostică 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 AGENȚI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBinate**

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de vârstă (având prioritate cei cu menopauză precoce de diverse cauze) și de intensitatea simptomelor vaso-motorii, la pacientele fără răspuns la terapiile alternative nonestrogenice.

**III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU AGENȚI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBinate**

Tratamentul cu agenți terapeutici estrogenici - terapia combinată se va administra pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic (a se vedea punctul 1.1). Medicația va fi prescrisă de medicul specialist endocrinolog. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Când se folosește terapia combinată, medicul poate opta pentru administrarea secvențială sau continuă a progestativului; cea mai obișnuită schemă terapeutică este cea secvențială de mimare a secreției și a raportului estro-progesteronic normal, care constă în administrarea a 0.625 mg de Estrogeni Conjugați sau Estradiol micronizat sau valerat 1 mg (sau doze echivalente din alți produși) cu Medroxiprogesteron acetat 5 mg 14 zile/lună. Se mai pot administra în același 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 combinații estro-progestative fără pauza caracteristică regimurilor secvențiale. Dozele de estrogeni sunt aceleași cu cele menționate anterior, în timp ce administrarea continuă a progestativelor permite și 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 absența sângerărilor lunare, datorită atrofiei endometriale indusă de efectul continuu al progesteronului.

**IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU AGENȚI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBinate**

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților din programul terapeutic cu agenți 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
  - inițial 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 și de troficitate

## **3. Criterii de ineficiență terapeutică:**

- menținerea simptomatologiei de tip vegetativ și atrofie

- scăderea densității minerale osoase sau apariția de fracturi de fragilitate

## **V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU AGENȚI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBINATE**

- Pacienți cu contraindicații la tratamentul cu agenți terapeutici estrogenici:

- cancer de sân prezent, trecut, suspect;

- alte boli maligne estrogen-sensibile cunoscute/suspecte;

- sângerare genitală nedagnosticată;

- 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 substanța activă sau excipienți;

- 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.

- Intervențiile chirurgicale, mai ales cele care presupun o imobilizare prelungită necesită întreruperea terapiei cu 4 săptămâni anterior intervenției.

- Apariția reacțiilor adverse la tratament;

- Complanța scăzută la tratament și monitorizare.

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

## **COMISIA DE DIABET ȘI ENDOCRINOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII PUBLICE**

### **DCI: FOLLITROPINUM ALFA**

#### **I. Definiția afecțiunii:**

**Infertilitate:** absența concepției după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundității lunare în populația generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se așteaptă ca 86 - 94% dintre cupluri să obțină o sarcină.

## **INDICAȚII ALE ADMINISTRĂRII DE GONADOTROPI ÎN FUNCȚIE DE CLASIFICAREA DISFUNCȚIILOR OVULATORII (OMS)**

**OMS Grup I:** Disfuncții hipotalamo-hipofizare, amenoree, fără producție de estrogeni endogeni.

Nivel de prolactină normal.

Nivel FSH scăzut, nivel LH scăzut (hipogonadism hipogonadotrop)

Indicație terapeutică: administrarea de prima intenție de FSH și LH

**OMS Grup II:** Disfuncții hipotalamo-hipofizare, disfuncții ale ciclului menstrual, deficiențe ale fazei luteale. Producție endogenă de estrogeni adecvată. Nivel de prolactină normal. Nivele de FSH normal sau scăzut.

Indicație terapeutică: Administrarea de FSH este indicată dacă nu răspund la maxim trei cicluri de administrare cu clomifen citrat.

## **II. Stadializarea afecțiunii:**

Afecțiune cronică

### **Indicațiile tratamentului:**

1. Disfuncții ovulatorii:
  - Oligoovulația (ovulații rare, neregulate)
  - Anovulația (ovulație absentă, inclusiv boala ovarului polichistic)
  - Deficiențe ale fazei luteale
2. Infertilitate de cauză neexplicată
3. Stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit sever de FSH și LH. Administrarea concomitentă de FSH și LH, tratament de prima intenție.

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

- Vârsta: minimă 18 ani
- Sex: feminin și masculin

### **Parametri clinico-paraclinici:**

- Absența afecțiunilor care contraindică sarcina
- Absența infecțiilor genitale acute în momentul începerii tratamentului
- Frotiu PapaNicolau - normal
- Culturi sterile din col și sperma partenerului
- Uter și cel puțin o trompă permeabile
- FSH bazal < 10 ml/ml
- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

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

#### Femei care nu au ovulație și au cicluri menstruale neregulate sau nu au menstruație deloc

Follitropinum alfa se administrează zilnic. Dacă există ciclul menstrual, tratamentul trebuie să înceapă în primele 7 zile ale ciclului.

Un protocol obișnuit 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 obține un răspuns adecvat, dar nu excesiv. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 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 inițiale mai mari decât în ciclul abandonat.

Când a fost obținut un răspuns optim, se administrează o singură injecție cu alt medicament (hCG) la 24 - 48 ore după ultima injecție cu follitropinum alfa. Se recomandă contact sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării de hCG.

Dacă se obține un răspuns excesiv, se întrerupe tratamentul și nu se mai administrează hCG. Pentru ciclul următor se va prescrie o doză mai mică decât în ciclul anterior.

#### Femei care nu au ovulație, nu au menstruație deloc și 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 funcție de răspunsul individual, se poate crește doza de Follitropinum 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 obținut, trebuie administrată o singură injecție de hCG la 24 - 48 ore după ultima injecție de follitropinum alfa și lutropina alfa. Pacienta trebuie să aibă contact sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării de hCG.

Dacă se obține un răspuns excesiv, tratamentul trebuie oprit și hCG nu se va mai administra.

Tratamentul poate reîncepe în ciclul următor la o doză de FSH mai mică decât în cel precedent.

### Bărbați infertili cu deficite hormonale

Folitropinum alfa se prescrie, de obicei, în doze de 150 UI de 3 ori pe săptămână în combinație cu hCG timp de minimum 4 luni. Dacă nu răspund la tratament după această perioadă, tratamentul poate continua cel puțin 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 menține 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 crește 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 crește 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 obținut un răspuns optim, tratamentul poate fi întrerupt.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor cu o doză mai mare de FSH.

### **În cazul obținerii 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 și periodicitate)**

### **Parametrii clinici:**

#### **Evaluarea cuplului:**

a. Anamneză ambilor parteneri:

1. Vârsta, greutate, stare civilă, durata infertilității, metode de contracepție utilizate și durată de timp, stil de viață (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slăbire), obiceiuri alimentare, condiție fizică, animale de casă, riscuri legate de profesie, expunere la radiații sau toxice, traume, stres.
2. Antecedente medicale familiale: afecțiuni genetice, afecțiuni maligne.
3. Antecedente medicale personale: sarcini anterioare și evoluția lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infecții pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vieții sexuale (disfuncții sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secreție de mucus, conizație, electrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual, hirsutism, galactoree etc.), alergii, boli cu transmitere sexuală, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculară, varicocel, boli infecțioase și vaccinări.
4. Anamneză specifică partenerului masculin: ocupația (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infecții (orhite, epididimite, tuberculoză, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazina, alcool, nicotină), funcția sexuală (frecvența coitului, erecție/ejaculare)

b. Depistarea factorilor de risc care reduc șansele de succes ale tratamentului

c. Depistarea apariției situațiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament



## **Parametrii paraclinici:**

1. Investigații paraclinice ce trebuie efectuate înainte începerii tratamentului:

### **INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ**

#### **A. Investigații generale:**

Examen clinic general: înălțime, greutate, palpare sâni, palpare abdomen, examenul pelvisului

Hemoleucogramă

Grupa sanguină

Screening pentru Hepatita B și HIV

Frotiu cervico-vaginal

Mamografie după vârsta de 35 - 40 ani

Testarea imunității la rubeolă, eventual varicelă

Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol în ziua a 3-a a ciclului

Monitorizarea ovulației

Ecografie genitală

#### **B. Investigații suplimentare în funcție de patologia individuală:**

Analize hormonale: TSH, Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B

Testări: Chlamydia, Mycoplasme, Toxoplasma, Listeria

Histerosalpingografia

Laparoscopie

Investigații imunologice

Investigații genetice

Biopsie de endometru în ziua 21 a ciclului

Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici în sânge sau secreție 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 declanșarea ovulației
- Se recomandă raport sexual la 24 și 48 ore după administrarea de hCG

\* Ecografia transvaginală este suficientă pentru luarea deciziilor legate de schemele de tratament în 88% din cazuri

##### Se urmărește ecografic:

- a. evaluarea dezvoltării endometrului (se estimează o grosime minimă de 8 mm la momentul ovulației)
- b. evaluarea numărului și mărimii foliculilor ovarieni

##### **2. Analize hormonale:**

- Dozare de Estradiol în ziua 2, 7 și 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 șansa 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

Prezența 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 susținerea luteală)
- se poate face reducere foliculară

### **EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:**

**Debut:** imediat postovulator

**Forma ușoară:**

- discomfort abdominal
- creștere în greutate
- distensie abdominală ușoară
- ovare de 5 - 8 cm diametru

**Conduita terapeutică:**

- tratament conservator, simptomatic, ambulator
- hidratare, măsurarea greutatei și urmărirea diurezei
- evitarea eforturilor și a raportului sexual
- administrare de analgetice orale

**Forma medie:**

- greață, vomă, durere abdominală
- dispnee
- distensie abdominală, ascită moderată
- ovare < 12 cm diametru

**Conduita terapeutică:**

- tratament conservator, simptomatic, ambulator
- hidratare, măsurarea greutatei și urmărirea diurezei
- evitarea eforturilor și a raportului sexual
- administrare de analgetice orale

**Forma severă:**

- ascită, hidrotorax, distensie abdominală marcată
- hemoconcentrație, hipovolemie, oligurie
- insuficiență renală, tromboembolism, ruptură ovariană

**Conduita terapeutică:**

- spitalizare, monitorizare clinică și paraclinică
- reechilibrare hidroelectrolitică
- administrare de albumină și heparină
- prudență deosebită în administrarea de diuretice
- paracenteză, toracocenteză

### **3. Criterii de eficiență 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 numeroși foliculi intermediari cu dimensiuni de 10 - 14 mm

- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

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

### **1. Reacții adverse:**

Hipersensibilitate la gonadotrofine sau oricare dintre excipienți  
Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

### **2. Co-morbidități:**

- carcinom ovarian, uterin sau mamar
- tumori ale hipotalamusului și hipofizei
- creșterea dimensiunilor ovarului sau apariția chisturilor nedatorată bolii ovariene polichistice
- hemoragii în sfera genitală de etiologie necunoscută
- malformații incompatibile cu sarcina ale organelor sexuale sau fibroame uterine incompatibile cu sarcina
- insuficiență primară ovariană

### **3. Sarcina și alăptarea**

### **4. Menopauza**

**VII. Reluare tratament (condiții)** - doar pentru afecțiunile 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 apariției unei reacții adverse, tratamentul cu follitropinum alfa este reluat la următorul ciclu de tratament.

Numărul de cicluri de tratament este stabilit de către medicul specialist în funcție de răspunsul individual al pacientei.

## **VIII. Prescriptori**

Medici specialiști ginecologi și endocrinologi, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate.

## **COMISIA DE OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII PUBLICE**

### **DCI: GANIRELIXUM**

#### **I. Definiția afecțiunii**

Infertilitate: absența concepției după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundității lunare în populația generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se așteaptă ca 86 - 94% dintre cupluri să obțină o sarcină.

#### **II. Tip de tratament**

Inseminare Intrauterină cu Stimulare Ovariană

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

**Condiția esențială - integritate anatomică și funcțională a trompelor uterine.**

**Ganirelixum se folosește 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 ostilității cervicale

Endometrioza ușoară

Infertilitate datorată anticorpilor antispermatici

#### **IV. Tratament (doze, condițiile 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 absența maturării foliculare, totuși experiența clinică se bazează pe începerea tratamentului cu ganirelixum în ziua a 6-a administrării de FSH. Ganirelixum și FSH trebuie administrate aproximativ în același timp. Cu toate acestea, produsele nu trebuie amestecate și folosite locuri diferite de injectare.

**Ajustările dozei de FSH trebuie să se facă pe baza numărului și mărimii de foliculi în curs de maturare, și nu bazat pe valorile estradiolului circulant.**

Tratamentul zilnic cu ganirelixum trebuie continuat până în ziua în care sunt prezenți suficienți foliculi de mărime adecvată. Maturarea foliculară finală poate fi indusă prin administrare de gonadotropină corionică umană. Din cauza timpului de înjumătățire a produsului ganirelixum, intervalul dintre 2 injecții precum și intervalul între ultima injecție și injecția de hCG nu trebuie să depășească 30 de ore, astfel poate apărea o descărcare prematură de LH. Prin urmare, atunci când se injectează ganirelixum dimineața, tratamentul trebuie continuat de-a lungul perioadei cu gonadotropină, inclusiv în ziua declanșării ovulației. Când se injectează ganirelixum după masă, ultima injecție trebuie administrată în după amiaza anterioară zilei declanșării ovulației.

#### **V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și 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 prezenți suficienți foliculi de mărime adecvată. Maturarea foliculară finală poate fi indusă prin administrare de gonadotropină corionică umană.

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

Hipersensibilitate la substanța activă.

Tumori de ovar

Hemoragii vaginale nediagnosticate

Insuficiență ovariană primară

Chisturi ovariene sau ovare mărite, fără legătură cu boala ovarelor polichistice

Malformații ale organelor genitale incompatibile cu sarcina

Fibroame uterine incompatibile cu sarcina

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Hipersensibilitate de hormonul GnRH

Insuficiența moderată sau severă a funcției hepatice

Sarcină sau alăptare.

#### **- Co-morbidități:**

##### **Reacții adverse:**

Ganirelixum poate provoca o reacție cutanată locală la locul injectării (în principal eritem, cu sau fără edem).

În studii clinice, la o ora după injectare, incidența a cel puțin o reacție locală cutanată, moderată sau severă, pe ciclul de tratament, a fost de 12% la pacientele tratate cu ganirelixum și 25% la pacientele tratate cu un agonist de GnRH administrat subcutanat. Reacțiile locale dispar în general în 4 ore după administrare. Starea de rău a fost raportată la 0.3% din pacienți.

#### **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 (condiții) - doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată**

4 cicluri de tratament

**VIII. Prescriptori**

Medicii specialiști ginecologi cu competență în tratamentul infertilității. Tratamentul necesită aprobarea comisiilor de la nivelul Caselor Județene de Asigurări de Sănătate.

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

**DCI: LEVONORGESTRELUM**

**I. Definiția afecțiunii**

Indicații Mirena: menoragie idiopatică

**II. Stadializarea afecțiunii**

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

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

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

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

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

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

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

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

**- Reacții adverse:**

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

Cele mai frecvente reacții 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 și dismenoree.

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

Când este folosit în combinație cu terapia de substituție hormonală cu preparate estrogenice, pacientele aflate în perioada de instalare a menopauzei prezintă sângerări mici sau neregulate în primele luni de

tratament. Sângerările scad în intensitate devenind minime în timpul primului an și 30 - 60% din paciente nu prezintă deloc sângerări.

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

#### **- Co-morbidități/Contraindicații**

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

#### **- Non-responder**

- Nu este cazul

#### **- Non-compliant**

- Vedeți reacții adverse

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

Sistemul intrauterin cu levonorgestrelum se administrează o dată la cinci ani. Se poate repeta inserția imediat după extragerea celui anterior.

### **VIII. Prescriptori**

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

## **DCI: LUTROPINA ALFA**

### **I. Definiția afecțiunii:**

**Infertilitate:** absența concepției după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundității lunare în populația generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se așteaptă ca 86 - 94% dintre cupluri să obțină o sarcină.

### **Indicații ale stimulației ovariene în infertilitate:**

1. Disfuncții ovulatorii:

- Oligoovulația (ovulații rare, neregulate)
- Anovulația (ovulație absentă, inclusiv boala ovarului polichistic)
- Deficiențe ale fazei luteale

2. Infertilitate de cauză neexplicată

3. Stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit de FSH și LH. Administrarea concomitentă de FSH și LH, tratament de prima intenție.

## **INDICAȚII DE ADMINISTRARE DE GONADOTROPI ÎN FUNCȚIE DE CLASIFICAREA DISFUNCȚIILOR OVULATORII (OMS)**

**OMS Grup I:** Disfuncții hipotalamo-hipofizare, amenoree, fără producție de estrogeni endogeni. Nivel de prolactină normal. Nivel

FSH scăzut, nivel LH scăzut (hipogonadism hipogonadotrop)

Indicație terapeutică: administrarea de prima intenție de FSH și LH

**OMS Grup II:** Disfuncții hipotalamo-hipofizare, disfuncții ale ciclului menstrual, deficiențe ale fazei luteale. Producție endogenă de estrogeni adecvată. Nivel de prolactină normal. Nivele de FSH normal sau scăzut.

Indicație terapeutică: Administrarea de FSH este indicată dacă nu răspund la maxim trei cicluri de administrare cu clomifen citrat.

## **II. Stadializarea afecțiunii:**

Afecțiune cronică

### **Indicațiile tratamentului:**

Lutropina alfa, în asociere cu hormon foliculostimulant (FSH), este recomandat pentru stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficiențe de LH și FSH.

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

- Vârsta: minimă 18 ani

- Sex: feminin

### **Parametri clinico-paraclinici:**

- Absența afecțiunilor care contraindică sarcina

- Absența infecțiilor genitale acute în momentul începerii tratamentului

- Frotiu Papanicolau - normal

- Culturi sterile din col și sperma partenerului

- Uter și cel puțin o trompă permeabile

- FSH bazal < 10 ml/ml

- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

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

La femeile cu deficiență de LH și 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 injecții zilnice, concomitent cu FSH. Pentru această indicație, toată experiența clinică de până acum cu lutropina alfa a fost obținută 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 și 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 creșterea dozei de FSH, doza trebuie ajustată preferabil, la intervale de 7 - 14 zile, prin creșteri de 37,5 - 75 UI. Este posibilă extinderea duratei stimulării în orice ciclu de tratament până la 5 săptămâni.

După obținerea răspunsului optim, după 24 - 48 ore de la ultima injecție cu lutropina alfa și FSH trebuie administrată o injecție unică cu 5000 - 10000 UI hCG. Se recomandă ca pacienta să aibă raport sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării de hCG.

Deoarece lipsa substanțelor cu activitate luteotropă (LH/hCG) după ovulație poate duce la o insuficiență prematură a corpului galben, poate fi luată în considerare și susținerea fazei luteale.

Dacă se obține 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 și 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 menține doza de 75 - 150 UI FSH și 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 crește doza de FSH cu 37,5 - 75 UI și se menține 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 crește doza de FSH cu 37,5 - 75 UI și se menține 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 obținut un răspuns optim, tratamentul poate fi întrerupt.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor cu o doză mai mare de FSH.

**În cazul obținerii 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 și periodicitate)**

**Parametrii clinici:**

**Evaluarea cuplului:**

a. Anamneza ambilor parteneri:

1. Vârsta, greutate, stare civilă, durata infertilității, metode de contracepție utilizate și durata de timp, stil de viață (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slăbire), obiceiuri alimentare, condiție fizică, animale de casă, riscuri legate de profesie, expunere la radiații sau toxice, traume, stres.

2. Antecedente medicale familiale: afecțiuni genetice, afecțiuni maligne.

3. Antecedente medicale personale: sarcini anterioare și evoluția lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infecții pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vieții sexuale (disfuncții sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secreție de mucus, conizație, electrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual, hirsutism, galactoree etc.), alergii, boli cu transmitere sexuală, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculară, varicocel, boli infecțioase și vaccinări.

4. Anamneză specifică partenerului masculin: ocupația (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infecții (orhite, epididimite, tuberculoză, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazină, alcool, nicotină), funcția sexuală (frecvența coitului, erecție/ejaculare)

b. Depistarea factorilor de risc care reduc șansele de succes ale tratamentului

c. Depistarea apariției situațiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament

**Parametrii paraclinici:**

1. Investigații paraclinice ce trebuiesc efectuate înaintea începerii tratamentului:

**INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ**

**A. Investigații generale:**

Examen clinic general: înălțime, greutate, palpare sâni, palpare abdomen, examenul pelvisului

Hemoleucogramă

Grupa sanguină

Screening pentru Hepatita B și HIV

Frotiu cervico-vaginal

Mamografie după vârsta de 35 - 40 ani

Testarea imunității la rubeolă, eventual varicelă

Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol în ziua a 3-a a ciclului

Monitorizarea ovulației

Ecografie genitală

**B. Investigații suplimentare în funcție de patologia individuală:**



Analize hormonale: TSH, Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B  
Testări: Chlamydia, Mycoplasme, Toxoplasma, Listeria  
Histerosalpingografia  
Laparoscopie  
Investigații imunologice  
Investigații genetice  
Biopsie de endometru în ziua 21 a ciclului  
Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici în sânge sau secreție 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 declanșarea ovulației
- Se recomandă raport sexual la 24 și 48 ore după administrarea de hCG

\* Ecografia transvaginală este suficientă pentru luarea deciziilor legate de schemele de tratament în 88% din cazuri

#### **Se urmărește ecografic:**

- a. evaluarea dezvoltării endometrului (se estimează o grosime minimă de 8 mm la momentul ovulației)
- b. evaluarea numărului și mărimii foliculilor ovarieni:

#### **2. Analize hormonale:**

- Dozare de Estradiol în ziua 2, 7 și 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/l șansa 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

Prezența 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 susținerea luteală)
- se poate face reducere foliculară

### **EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:**

**Debut:** imediat postovulator

**Forma ușoară:**

- discomfort abdominal

- creștere în greutate
- distensie abdominală ușoară
- ovare de 5 - 8 cm diametru

**Conduita terapeutică:**

- tratament conservator, simptomatic, ambulator
- hidratare, măsurarea greutății și urmărirea diurezei
- evitarea eforturilor și a raportului sexual
- administrare de analgetice orale

**Forma medie:**

- greață, vomă, durere abdominală
- dispnee
- distensie abdominală, ascită moderată
- ovare < 12 cm diametru

**Conduita terapeutică:**

- tratament conservator, simptomatic, ambulator
- hidratare, măsurarea greutății și urmărirea diurezei
- evitarea eforturilor și a raportului sexual
- administrare de analgetice orale

**Forma severă:**

- ascită, hidrotorax, distensie abdominală marcată
- hemoconcentrație, hipovolemie, oligurie
- insuficiență renală, tromboembolism, ruptură ovariană

**Conduita terapeutică:**

- spitalizare, monitorizare clinică și paraclinică
- reechilibrare hidroelectrolitică
- administrare de albumină și heparină
- prudență deosebită în administrarea de diuretice
- paracenteză, toracocenteză

**3. Criterii de eficiență 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 numeroși foliculi intermediari cu dimensiuni de 10 - 14 mm
- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

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

**1. Reacții adverse:**

Hipersensibilitate la gonadotrofine sau oricare dintre excipienți

Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

**2. Co-morbidități:**

- carcinom ovarian, uterin sau mamar
- tumori active, netratate ale hipotalamusului și hipofizei
- creșterea dimensiunilor ovarului sau apariția chisturilor nedatorată bolii ovarelor polichistice
- hemoragii în sfera genitală de etiologie necunoscută
- malformații incompatibile cu sarcina ale organelor sexuale sau fibroame uterine incompatibile cu sarcina

**3. Sarcina și alăptarea**

**4. Menopauza**

**VII. Reluare tratament (condiții)** - doar pentru afecțiunile 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 apariției unei reacții adverse, tratamentul cu lutropin alfa este reluat la următorul ciclu de tratament.

Numărul de cicluri de tratament este stabilit de către medicul specialist în funcție de răspunsul individual al pacientei.

### **VIII. Prescriptori**

Medici specialiști ginecologi și endocrinologi, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate.

## **COMISIA DE OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII PUBLICE**

### **DCI: TIBOLONUM**

Menopauza reprezintă încetarea ciclurilor menstruale și simptomatologia ei este consecința deficitului estrogenic prin declinul funcției hormonale ovariene.

Vârsta de apariție 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, palpitații, tulburări de somn, cefalee
- simptome neuropsihice: astenie, iritabilitate, depresie, dificultate de concentrare
- simptome urogenitale: uscăciune vaginală, dispareunie, scăderea libido, infecții recurente de tract urinar, incontinență urinară
- simptome cardiovasculare: creșterea incidenței bolii coronariene, alterarea profilului lipidic cu creșterea colesterolului total și a LDL colesterolului și scăderea HDL cholesterol
- osteoporoza și fracturi de fragilitate.

Cel mai important factor de risc pentru pierderea de masă osoasă este menopauza care prin deficitul estrogenic duce la creșterea resorbției osoase; femeile pierd în cursul vieții cca. 50% din osul trabecular și 30% din osul cortical, iar jumătate se pierde în primii 10 ani de menopauză. Fracturile osteoporotice (radius, vertebre, șold) reprezintă o cauză importantă de mortalitate și morbiditate.

#### **Indicații 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 inițială** 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.

#### **Contraindicațiile** terapiei cu tibolonum:

- tumori estrogeno-dependente (sân, endometru)
- HTA

- Diabet zaharat
- Astm bronșic
- Lupus eritematos systemic
- Epilepsie
- Migrenă/cefalee severă
- Otoscleroză
- Sechele AVC, BCI
- Boli hepatice

**Prescriptori:** medici endocrinologi și ginecologi, iar la recomandarea acestora pot continua prescripția și medicii de familie pentru perioada stabilită de către medicul specialist.

## **COMISIA DE DIABET ȘI ENDOCRINOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII PUBLICE COMISIA DE OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII PUBLICE**

### **DCI: FOLLITROPINUM BETA**

#### **I. Definiția afecțiunii**

Anovulație cronică (inclusiv sindromul ovarelor polichistice)

#### **II. Stadializarea afecțiunii**

Nu e cazul.

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

Disfuncții hipotalamo-pituitare OMS - 2

- Amenoree/oligomenoree
- FSH prezent/scăzut
- Prolactină normală
- Ovar polichistic

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

Există mari variații inter și 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 și monitorizarea concentrațiilor plasmatiche 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 convențională, 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 secvențial se recomandă să înceapă cu administrarea zilnică de **50 IU Puregon, cel puțin 7 zile, până la 14 zile.**

**Recomandăm 14 fiole/lună, maxim 3 cicluri lunare**

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

##### **Anovulația cronică:**

Dacă nu există nici un răspuns ovarian după 7 zile, doza zilnică este crescută treptat până când creșterea foliculară și/sau concentrațiile plasmatiche de estradiol indică un răspuns farmacodinamic adecvat. Este considerată optimă o creștere zilnică a concentrațiilor plasmatiche de estradiol de 40 - 100%. Apoi se menține doza zilnică până când se obțin condițiile preovulatorii.

Condițiile preovulatorii se obțin atunci când există dovada ultrasonografică a unui folicul dominant de cel puțin 18 mm diametru și/sau sunt atinse concentrațiile plasmatiche 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 și ovulația 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 concentrațiile plasmatiche de estradiol cresc prea repede, de exemplu mai mult decât dublarea zilnică a

concentrațiilor plasmatice de estradiol timp de 2 sau 3 zile. Deoarece foliculii de peste 14 mm pot duce la sarcină, prezența unor foliculi preovulatori multipli care depășesc 14 mm semnaleză 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 substanța activă.

Tumori de ovar

Hemoragii vaginale nediagnosticate

Insuficiență ovariană primară

Chisturi ovariene sau ovare mărite, fără legătură cu boala ovarelor polichistice

Malformații ale organelor genitale incompatibile cu sarcina

Fibroame uterine incompatibile cu sarcina

#### **- Co-morbidități:**

##### **Reacții adverse:**

Reacții locale la locul injectării, cum ar fi hematom, roșeață, edem local, mâncărime, majoritatea fiind ușoare și trecătoare. S-au remarcat foarte rar, reacții generalizate incluzând eritem, urticarie, erupție cutanată și prurit. În cazuri foarte rare, ca și 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 (condiții) - doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată**

4 cicluri de tratament

#### **VIII. Prescriptori**

Medici specialiști ginecologi și endocrinologi, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate.

### **COMISIA DE OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII PUBLICE**

#### **DCI: SOLIFENACINUM SUCCINAT**

#### **I. Definiția afecțiunii**

**Vezi hiperactivă (OAB-overactive bladder)** este o afecțiune complexă caracterizată prin imperiozitate micțională însoțită sau nu de incontinență urinară, asociată de obicei cu polachiurie și nocturie, în absența infecției sau a altei patologii dovedite (definiție ICS - Societatea Internațională de Continență).

#### **II. Stadializarea afecțiunii**

<b>Vezica hiperactivă "uscată"</b>	<b>Imperiozitate micțională, de obicei asociată cu polachiurie și/sau nocturie</b>
<b>Vezica hiperactivă "umedă"</b>	<b>Imperiozitate micțională, de obicei asociată cu polachiurie și/sau nocturie,</b> plus <b>Incontinență urinară</b>
<b>Vezica hiperactivă cu incontinență urinară predominant prin urgență</b>	<b>Imperiozitate micțională, de obicei asociată cu polachiurie și/sau nocturie,</b> plus <b>Incontinență mixtă având ca și componentă principală incontinența urinară prin urgență</b>
<b>Vezica hiperactivă cu incontinență urinară predominant prin stress</b>	<b>Imperiozitate micțională, de obicei asociată cu polachiurie și/sau nocturie,</b> plus <b>Incontinență mixtă având ca și componentă principală incontinența urinară de stress</b>
<b>Incontinența urinară de stress</b>	<b>Incontinența urinară la efort, sau după strănut sau tuse</b>

**Abrams & Wein. Urology 2000; 55 (5 Suppl): 1 - 2**

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

Tratamentul simptomatic al incontinenței de urgență și/sau frecvenței crescute și urgenței micțiunilor, așa cum pot apărea la pacienții de sex feminin și masculin cu sindromul vezicii urinare hiperactive.

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

#### **Doze și mod de administrare**

##### **Doze**

Adulți 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 și adolescenți

Siguranța și eficacitatea la copii nu au fost încă stabilite. Din acest motiv, solifenacinum succinat nu trebuie utilizat la copii.

#### **Populații speciale**

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei > 30 ml/min). Pacienții cu insuficiență renală severă trebuie tratați cu prudență (clearance creatinină ≤ 30 ml/min) și nu vor primi mai mult de 5 mg o dată pe zi.

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară nu este necesară ajustarea dozei. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scorul Child-Pugh de 7 - 9) vor fi tratați cu precauție fără a depăși 5 mg o dată pe zi.

Inhibitori potenți ai citocromilor P450 3A4

Doza maximă de solifenacinum succinat se limitează la 5 mg pe zi în cazul tratamentului simultan cu ketoconazol sau alți inhibitori potenți ai CYP3A4 în doze terapeutice, de exemplu ritonavir, nelfinavir, itraconazol.

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

Efectul maxim al solifenacinum succinat poate fi determinat după cel puțin 4 săptămâni.

Rezultatele studiilor clinice au arătat un raport favorabil de eficacitate și tolerabilitate pentru Solifenacinum atât în tratamentul pe termen scurt, cât și 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:

### - Contraindicații

Solifenacinum este contraindicat la

- Pacienții cu retenție urinară, tulburări severe gastro-intestinale (incluzând megacolonul toxic), miastenia gravis, glaucomul cu unghi îngust și la pacienți cu risc pentru afecțiunile de mai sus.
- Pacienți cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții medicamentului.
- Pacienți sub hemodializă
- Pacienți cu insuficiență hepatică severă

Pacienți cu insuficiență renală severă sau cu insuficiență hepatică moderată, aflați în tratament cu un inhibitor potent ai CYP3A4, de exemplu: ketoconazol

### - Reacții adverse

Ca urmare a efectului farmacologic al solifenacinului, acesta poate produce reacții adverse anticolinergice, în general ușoare până la moderate. Frecvența reacțiilor adverse anticolinergice este dependentă de doză.

Cea mai frecventă reacție adversă raportată este uscăciunea gurii. Acesta a apărut la 11% din pacienții tratați cu 5 mg o dată pe zi și la 22% din pacienții tratați cu 10 mg o dată pe zi, comparativ cu 4% în cazul pacienților tratați cu placebo. Severitatea reacției a fost în general ușoară și nu a dus decât ocazional la oprirea tratamentului. În general, complianța la tratament a fost foarte mare (aproximativ 99%) și aproximativ 90% din pacienții tratați cu Vesicare au încheiat perioada de 12 săptămâni de tratament incluse în studiu.

Tabelul de mai jos indică informațiile obținute cu solifenacinum succinat în studii clinice.

Clasificarea MedDRA pe sisteme și organe	Comune > 1/100, < 1/10	Neobișnuite > 1/1000, < 1/100	Rare > 1/10000, < 1/1000
Gastro-intestinale	Constipație Greață Dispepsie Durere abdominală	Reflux gastro-esofagian Uscăciunea gâtului	Obstrucția colonului Impastarea fecalelor
Infecții și infestări		Infecții de tract urinar Cistite	
Sistem nervos		Somnolență Disgeuzie	
Tulburări oculare	Vedere încețoșată	Uscăciune oculară	
Tulburări generale și la locul de administrare		Oboseală Edemul membrului inferior	
Tulburări toracice, respiratorii și mediastinale		Uscăciune nazală	
Tulburări dermatologice și subcutanate		Piele uscată	
Tulburări renale și urinare		Dificultăți micționale	Retenție urinară

Pe parcursul dezvoltării clinice nu au fost observate reacții alergice. Totuși, apariția reacțiilor alergice nu poate fi exclusă.

## **- Co-morbidități**

### **Atenționări și precauții speciale**

Înainte de începerea tratamentului cu solifenacinum succinat, trebuie evaluate alte cauze ale micțiunilor frecvente (insuficiență cardiacă sau afecțiune renală). În cazul infecției urinare, se va iniția un tratament antibacterian adecvat.

Solifenacinum succinat se administrează cu precauție la pacienții cu:

- risc crescut de retenție urinară prin obstrucție subvezicală semnificativă clinic.
- tulburări obstructive gastro-intestinale.
- risc de motilitate gastro-intestinală scăzută.
- insuficiență renală severă (clearance al creatininei  $\leq 30$  ml/min), dozele nu vor depăși 5 mg la acești pacienți.
- insuficiență hepatică moderată (scorul Child-Pugh de 7 la 9), dozele nu vor depăși 5 mg la acești pacienți.
- administrarea concomitentă a unui inhibitor potent al CYP3A4, de exemplu ketoconazol.
- hernie hiatală/reflux gastroesofagian, pacienți sub tratament cu medicamente care exacerbează esofagita (cum ar fi bifosfonați).
- neuropatie autonomă.

Siguranța și eficacitatea nu au fost încă stabilite la pacienți cu etiologie neurogenică a hiperactivității detrusorului.

Pacienților cu probleme de intoleranță ereditară la galactoză, deficit de Lapp lactază sau tulburări în absorbția glucozei-galactozei nu li se va indica acest produs.

Efectul maxim al solifenacinum succinat poate fi determinat după cel puțin 4 săptămâni.

## **Sarcina și alăptarea**

### **Sarcina**

Nu există date disponibile de la femei însărcinate în timpul tratamentului cu solifenacinum. Studiile la animale nu indică efecte directe nocive asupra fertilității, dezvoltării embrionare și fetale sau asupra nașterii. Riscul potențial la om este necunoscut. Ca urmare, se recomandă precauție în administrarea la gravide.

### **Alăptare**

Nu există date despre excreția Solifenacinului în laptele matern. La șoareci, solifenacinum și/sau metabolizii săi au fost excretați în lapte, determinând o incapacitate de a supraviețui dependentă de doză. Ca urmare, utilizarea solifenacinum succinat se evită în timpul alăptării.

### **- Non-respondenți**

Nu există date clinice.

### **- Non-complianți**

În general, complianța la tratament a fost foarte mare (aproximativ 99%) și aproximativ 90% din pacienții tratați cu Vesicare au încheiat perioada de 12 săptămâni de tratament incluse în studiu.

**Referință: Rezumatul Caracteristicilor Produsului Vesicare 5 mg și 10 mg**

## **VII. Prescriptori**

Medicii specialiști ginecologi, urologi și uroginecologi cu respectarea protocolului actual, iar la recomandarea acestora pot continua prescripția și medicii de familie pentru perioada stabilită de către medicul specialist.

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

**DCI: TOLTERODINUM/SOLIFENACINUM SUCCINAT**



## Indicații

**Tolterodina** și **Solifenacin** fac parte **din arsenalul terapeutic de primă linie**, folosit în tratamentul medicamentos în caz de **vezică urinară hiperactivă** cu simptome de **incontinență urinară, frecvență crescută a micțiunilor și incontinență prin imperiozitate**. De asemenea sunt indicate ca și terapie complementară în tratamentul vezicii neurologice și 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 funcție de răspunsul individual și toleranță. 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 funcției renale sau hepatice nu se administrează mai mult de 1 mg de două ori pe zi în cazul comprimatelor cu eliberare rapidă și 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 pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, doza zilnică nu trebuie să depășească 5 mg/zi.

## DCI: PREDNISONUM

### Indicații

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 și diagnostic anatomo-histologic precizat al leziunii renale [nefropatia glomerulară membranoasă (GM), nefropatia cu leziuni glomerulare minime (NLGM), glomerulocleroza focală și segmentară (GSFS) sau glomerulonefrita membrano-proliferativă (GNMP)].
2. **terapie medicamentoasă de linia I** în sindromul nefritic [hematurie (hematii dismorfice) superioară leucocituriei, cilindruerie (cilindri hematiei, granuloși) ± reducerea eRFG ± HTA ± edeme] din:
  - a. Glomerulonefrite rapid progresive (GNRP) documentate clinic, paraclinic (sindrom nefritic + reducerea rapidă a eRFG  $\geq$  50% în trei luni) și anatomopatologic (formare de semilune > 60% dintre glomerulii examinați) și:
    - i. Sindrom Goodpasture - anticorpi anti-membrană bazală glomerulară circulanți (ELISA  $\geq$  2 UI/mL) sau imunofluorescență indirectă;
    - ii. Vasculite pauciimune - anticorpi circulanți anti-mieloperoxidază ( $\geq$  6 UI/mL) și sau anti-proteinaza C ( $\geq$  9 UI/mL).
    - iii. Glomerulonefrite prin complexe imune: NlgA, nefropatie lupică; glomerulonefrita crioglobulinemică.
  - b. Nefropatie cu depozite mezangiale de IgA (NgIgA) documentată histologic, cu:
    - i. proteinurie > 1 g/24 ore și eRFG > 60 mL/min, în ciuda terapiei antiproteinurice sau
    - ii. degradare rapidă a funcției renale (reducerea eRFG > 15% pe an).
  - c. Nefropatie glomerulară lupică [(cel puțin 4 dintre criteriile ARA) + (anticorpi antinucleari  $\geq$  1:80 și/sau anti-dsDNA  $\geq$  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  $\pm$ ; factor reumatoid  $\geq$  30 UI/mL; C4 < 0.2 g/dL) asociată infecției cu virusul hepatitei C (titruri > 100 ARN VHC copii/mL anticorpi anti-VHC) cu:
    - i. degradare rapidă a funcției renale (reducerea eRFG > 15% pe an) sau
    - ii. sindrom nefrotic.

## Tratament

### Ținta tratamentului

1. În funcție de răspunsul la terapie al sindromului nefrotic, sunt definite: remisiunea completă (proteinuria scade la  $< 0.2$  g/24 ore și albumina serică crește  $> 3.5$  g/dL); remisiunea parțială (proteinuria rămâne între 0.2 - 3.4 gr/24 ore sau scade cu  $> 50\%$  față de valoarea inițială); recăderea (reapariția proteinuriei după ce remisia completă a durat  $> 1$  lună); recăderi frecvente (mai mult de 2 recăderi în 6 luni); corticorezistența (persistența proteinuriei după 4 luni administrarea de prednison, în doză de 1 mg/kg corp-zi) și corticodependență (reapariția proteinuriei nefrotice la scăderea sau oprirea tratamentului cortizonic). Ținta tratamentului este remisiunea completă sau parțială.

2. Remisia sindromului nefrotic: reducerea hematuriei, proteinuriei și 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 obține 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 parțială), corticodependență sau recăderi frecvente sau contraindicații (sau reacții 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 obține remisiune, se oprește.

În caz de lipsă de răspuns (fără remisiune sau remisiune parțială), corticodependență sau recăderi frecvente sau contraindicații (sau reacții 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 obține răspuns, scade doza de ciclosporinum după 3 luni și continuă cu doza redusă 12 - 24 luni (poate fi necesară biopsie renală la 12 luni pentru excluderea nefrotoxicității ciclosporinei, dacă există creșteri ale creatininei serice  $> 30\%$  față de valoarea de bază). Lipsa de răspuns la 6 luni impune întreruperea administrării (ciclosporinum și prednisonum).

#### 1.B) Nefropatia glomerulară membranoasă

Prednisonum 0.5 mg/kg corp zi, po, 27 zile, în lunile 1, 3 și 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 și eRFG  $> 60$  mL/min stabil la 6 și 12 luni, în ciuda **terapiei de linia I** [inhibitori ai enzimei de conversie ± blocanți ai receptorilor angiotensinei, diuretice (saluretice ± anti-aldosteronice), inhibitori ai HMGCoA, 6 luni] sau proteinurie  $> 8$  g/24 ore și/sau scăderea eRFG, la 6 și 12 luni. Dacă se obține răspuns, se oprește.

În cazul lipsei de răspuns, de recăderi frecvente sau contraindicații (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 puțin de 50%), se întrerupe ciclosporinum și se administrează terapie de linia I. Dacă se obține remisiune completă, se continuă ciclosporinum 3 - 4 luni, apoi se oprește. Dacă se obține remisiune parțială (reducerea proteinuriei cu  $> 50\%$ ) se continuă ciclosporinum 12 - 24 luni sau nedefinit, în funcție de răspuns.

#### 1.C) Glomeruloscleroză focală și segmentară

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

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

În caz de lipsă de răspuns, corticodependență sau intoleranță (corticoizi, ciclofosfamidă), se adaugă ciclosporinum maximum 5 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po, 3 luni (**terapie de linia a III-a**). Dacă se obține răspuns, se scade doza de ciclosporin după 3 luni și continuă cu doza redusă 12 - 24 luni (poate fi necesară biopsie renală la 12 luni pentru excluderea nefrotoxicității ciclosporinei, dacă există creșteri ale creatininei serice  $> 30\%$  față 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) Întreținere: 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 evoluție 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) Întreținere: 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 ± blocanți 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 și 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 și 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 (persistența activității 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) Glomerulofrită crioglobulinemică secundară infecției 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 Tratatamentul infecției cu virusul hepatitei C).

**Terapie de linia a II-a** [indicată de lipsă de răspuns (persistența activității 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 aflați 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 și monitorizarea tratamentului cu prednisonum va fi efectuată de către medicii nefrologi.

### **DCI: CINACALCET HIDROCLORID**

### **Indicații**

Cinacalcet hidroclohid este recomandat în BCR stadiul 5 dializă, ca terapie de linia a treia a hiperparatiroidismului sever, în cazuri selecționate:

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. absența corectării iPTH sub tratamentul cu calcitriolum/alfacalcidolum sau imposibilitatea continuării terapiei cu aceștia datorită hipercalcemiei (calcemie totală corectată > 10.2 mg/dL) și hiperfosfatemiei (> 5.5 mg/dL) recurente chiar după reducerea calciului în dializant, optimizarea terapiei de reducere a fosfatemiei și reducerea dozelor;
3. calcemie totală corectată  $\geq$  8,4 mg/dL;
4. aluminemie < 20  $\mu$ g/L sau între 20 - 60  $\mu$ g/L, dacă testul la desferioxamină este negativ.

## Tratament

### Ținta tratamentului

Controlul hiperparatiroidismului sever (vezi mai sus) și a valorilor calciului și fosfaților serici (vezi mai sus).

### Doze

Doza de inițiere: 30 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în timpul meselor sau imediat după masă.

Doza de întreținere: între 30 - 180 mg/zi și trebuie individualizată (uzual 60 - 90 mg/zi).

Ajustarea dozei: se face la 2 - 4 săptămâni prin creșterea secvențială a dozei cu câte 30 mg până la atingerea valorilor recomandate ale iPTH (150 - 300 pg/mL), fără apariția hipocalcemiei: 30 mg/zi -> 30 mg x 2/zi -> 90 mg/zi -> 60 mg x 2/zi -> 90 mg x 2/zi, în funcție de:

1. în funcție de calcemie (clinic și paraclinic):
  - a. calcemie totală corectată > 8,4 mg/dL - doza de cinacalcet este menținută sau crescută pentru a atinge obiectivul terapeutic de reducere a iPTH;
  - b. calcemie totală corectată între 7,5 - 8,4 mg/dL și/sau apariția semnelor clinice de hipocalcemie - se reduce doza cinacalcet cu 30 mg/zi, se adaugă sau se cresc dozele sărurilor de calciu, se crește concentrația calciului în dializant la 3,5 mEq/L (1,75 mmol/L), se adaugă sau se cresc dozele derivaților vitaminei D (dacă fosfatemia este < 5,5 mg/dL și produsul fosfo-calcic < 55 mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup>). Dacă persistă semnele clinice de hipocalcemie și 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 creșterea calcemiei > 8,4 mg/dL și dispariția semnelor clinice de hipocalcemie, administrarea cinacalcet poate fi reluată cu doza imediat inferioară celei pe care o urma bolnavul în momentul incidentului.
2. în funcție de nivelul iPTH seric:
  - a. între 150 - 300 pg/mL - se menține aceeași doză;
  - b. peste 300 pg/mL - se crește doza cinacalcet treptat, cu câte 30 mg/zi la 2 - 4 săptămâni interval, până la atingerea obiectivului terapeutic, fără apariția 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. persistența iPTH peste 500 - 800 pg/mL (peste 8 - 12 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) după ajustarea corectă a dozelor de cinacalcet și utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate;
  - b. apariția complicațiilor clinice ale hiperparatiroidismului sever (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului mușchiului cvadriiceps, calcificări metastatice).

## Monitorizare

1. Calcemie (calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific sau calcemia totală corectată) - săptămânal în fazele de inițiere și ajustare a dozei, apoi lunar;
2. Fosfatemie și produs fosfo-calcic - săptămânal în fazele de inițiere și ajustare a dozei, apoi lunar;
3. iPTH - lunar în fazele de inițiere și ajustare a dozei, apoi trimestrial;
4. Aluminemie - anual.

### **Prescriptori**

Prescrierea și monitorizarea tratamentului cu cinacalcet hidrocloric va fi efectuată de către medicii nefrologi, cu aprobarea comisiilor CNAS. Bolnavilor dializați nu li se pot prescrie și elibera rețete prin farmacia cu circuit deschis pentru cinacalcet hidrocloric, deoarece tratamentul tulburărilor metabolismului mineral este inclus în serviciul de dializă.

## **DCI: CETRORELIXUM**

### **I. Definiția afecțiunii:**

**Infertilitate:** absența concepției după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundității lunare în populația generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se așteaptă ca 86 - 94% dintre cupluri să obțină o sarcină.

### **Indicații ale stimulației ovariene în infertilitate:**

1. Disfuncții ovulatorii:
  - Oligoovulația (ovulații rare, neregulate)
  - Anovulația (ovulație absentă, inclusiv boala ovarului polichistic)
  - Deficiențe ale fazei luteale
2. Infertilitate de cauză neexplicată
3. Stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit sever de FSH și LH. Administrarea concomitentă de FSH și LH, tratament de primă intenție.

## **CLASIFICAREA DISFUNCȚIILOR OVULATORII (OMS)**

**OMS Grup I:** Disfuncții hipotalamo-hipofizare, amenoree, fără producție de estrogeni endogeni.

Nivel de prolactină normal. Nivel

FSH scăzut, nivel LH scăzut (hipogonadism hipogonadotrop)

Indicație terapeutică: administrarea de prima intenție de FSH și LH

**OMS Grup II:** Disfuncții hipotalamo-hipofizare, disfuncții ale ciclului menstrual, deficiențe ale fazei luteale. Producție endogenă de estrogeni adecvată. Nivel de prolactină normal. Nivele de FSH normal sau scăzut.

### **II. Stadializarea afecțiunii:**

Afecțiune cronică

### **Indicațiile tratamentului:**

Prevenirea ovulației 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:**

- Absența afecțiunilor care contraindică sarcina
- Absența infecțiilor genitale acute în momentul începerii tratamentului
- Frotiu PapaNicolau - normal
- Culturi sterile din col și sperma partenerului
- Uter și cel puțin o trompă permeabile
- FSH bazal < 10 ml/ml

- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

#### **IV. Tratament** (doze, condițiile 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 și în condiții ce permit instituirea de urgență a tratamentului în cazul apariției reacțiilor alergice/pseudoalergice. Următoarea injecție poate fi autoadministrată dacă pacienta este avertizată asupra semnelor și simptomelor care pot indica hipersensibilitatea, consecințele acesteia și necesitatea unei intervenții medicale imediate.

Conținutul unui flacon (0,25 mg cetrorelixum) se administrează injectabil o dată pe zi, la interval de 24 ore, fie dimineața, fie seara. După prima administrare se recomandă ținerea sub observație a pacientei timp de 30 minute pentru siguranța că nu apar reacții alergice/pseudoalergice. Măsurile de tratament în cazul unor astfel de situații 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 inițierea stimulării ovariene) cu gonadotrofine urinare sau recombinante și se continuă pe tot parcursul tratamentului cu gonadotrofine inclusiv în ziua de inducere a ovulației.

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 inițierea stimulării ovariene) cu gonadotrofine urinare sau recombinante și se continuă pe tot parcursul tratamentului cu gonadotrofine până în seara precedentă zilei de inducere a ovulației.

Numărul de cicluri de tratament este variabil în funcție de răspunsul individual la tratament al pacientei.

#### **SCHEMA DE TRATAMENT CU ANTAGONIȘTI 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 funcție 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 și 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 și periodicitate)**

##### **Parametrii clinici:**

##### **Evaluarea cuplului:**

a. Anamneza ambilor parteneri:

1. Vârstă, greutate, stare civilă, durata infertilității, metode de contracepție utilizate și durata de timp, stil de viață (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slăbire), obiceiuri alimentare, condiție fizică, animale de casă, riscuri legate de profesie, expunere la radiații sau toxice, traume, stres.

2. Antecedente medicale familiale: afecțiuni genetice, afecțiuni maligne.

3. Antecedente medicale personale: sarcini anterioare și evoluția lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infecții pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vieții sexuale (disfuncții sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secreție de mucus, conizație, electrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual, hirsutism, galactoree etc.), alergii, boli cu transmitere sexuală, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculară, varicocel, boli infecțioase și vaccinări.

4. Anamneză specifică partenerului masculin: ocupația (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infecții (orhite, epididimite, tuberculoză, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazină, alcool, nicotină), funcția sexuală (frecvența coitului, erecție/ejaculare)

b. Depistarea factorilor de risc care reduc șansele de succes ale tratamentului

c. Depistarea apariției situațiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament

### **Parametrii paraclinici:**

1. Investigații paraclinice ce trebuiesc efectuate înainte începerii tratamentului:

## **INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ**

### **A. Investigații generale:**

Examen clinic general: înălțime, greutate, palpare sâni, palpare abdomen, examenul pelvisului

Hemoleucogramă

Grupa sanguină

Screening pentru Hepatita B și HIV

Frotiu cervico-vaginal

Mamografie după vârsta de 35 - 40 ani

Testarea imunității la rubeolă, eventual varicelă

Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol în ziua a 3-a a ciclului

Monitorizarea ovulației

Ecografie genitală

### **B. Investigații suplimentare în funcție de patologia individuală:**

Analize hormonale: TSH, Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B

Testări: Chlamydia, Mycoplasme, Toxoplasma, Listeria

Histerosalpingografia

Laparoscopie

Investigații imunologice

Investigații genetice

Biopsie de endometru în ziua 21 a ciclului

Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici în sânge sau secreție 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 declanșarea ovulației

- 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 urmărește ecografic:**

a. evaluarea dezvoltării endometrului (se estimează o grosime minimă de 8 mm la momentul ovulației)

b. evaluarea numărului și mărimii foliculilor ov varieni

### **2. Analize hormonale:**

- Dozare de Estradiol în ziua 2, 7 și 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 șansa 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**

Prezența 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 susținerea luteală)
- se poate face reducere foliculară

## **EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:**

**Debut:** imediat postovulator

**Forma ușoară:**

- discomfort abdominal
- creștere în greutate
- distensie abdominală ușoară
- ovare de 5 - 8 cm diametru

**Conduita terapeutică:**

- tratament conservator, simptomatic, ambulator
- hidratare, măsurarea greutății și urmărirea diurezei
- evitarea eforturilor și a raportului sexual
- administrare de analgetice orale

**Forma medie:**

- greață, vomă, durere abdominală
- dispnee
- distensie abdominală, ascită moderată
- ovare < 12 cm diametru

**Conduita terapeutică:**

- tratament conservator, simptomatic, ambulator
- hidratare, măsurarea greutății și urmărirea diurezei
- evitarea eforturilor și a raportului sexual
- administrare de analgetice orale

**Forma severă:**

- ascită, hidrotorax, distensie abdominală marcată
- hemoconcentrație, hipovolemie, oligurie
- insuficiență renală, tromboembolism, ruptură ovariană

**Conduita terapeutică:**

- spitalizare, monitorizare clinică și paraclinică
- reechilibrare hidroelectrolitică
- administrare de albumină și heparină
- prudență deosebită în administrarea de diuretice
- paracenteză, toracocenteză

### **3. Criterii de eficiență 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 numeroși foliculi intermediari cu dimensiuni de 10 - 14 mm
- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

## VI. Criterii de excludere din tratament:

### 1. Reacții adverse:

Hipersensibilitate la substanța activă sau orice analog structural de GnRH, hormoni peptidici sau oricare dintre excipienți

Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

**2. Co-morbidități:** Paciente cu afecțiuni renale sau hepatice moderate sau severe

**3. Sarcina și alăptarea**

**4. Menopauza**

**VII. Reluare tratament (condiții)** - doar pentru afecțiunile 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 apariției unei reacții adverse, tratamentul cu cetorelixum este reluat la următorul ciclu de tratament în aceleași condiții de prescriere.

Numărul de cicluri de tratament este stabilit de către medicul specialist în funcție de răspunsul individual al pacientei.

## VIII. Prescriptori

Medici specialiști ginecologi, endocrinologi cu aprobarea comisiilor de la nivelul Caselor Județene de Asigurări de Sănătate.

## COMISIA DE OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII PUBLICE

### #M6

### PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ACROMEGALIE ȘI GIGANTISM

#### I. Criterii de diagnostic:

1. *examen clinic endocrinologic: semne și simptome de activitate a bolii: hiperhidroză, artralгии, astenie, cefalee, extremități în curs de lărgire și semne date de expansiunea tumorii hipofizare: sindrom neurooftalmic, cefalee, semne de insuficiență hipofizară etc.*

2. *determinarea hormonului de creștere (GH) în cursul probei de toleranță orală la glucoză (OGTT) sau GH seric bazal, minim 4 determinări la interval de 4 ore (la pacienții diabetici)*

3. *determinarea insulin-like growth factor (IGF1) cu referință față de grupele de vârstă și sex din România.*

4. *imagistică - rezonanța 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 și se certifică prin GH nesupresibil sub 1 ng/ml în cursul OGTT și IGF1 crescut pentru vârstă și sex (vezi punctul 3 anterior). În cazul pacienților 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 complicații.**

**Aceste cut-offuri nu se aplică la pacienții cu vârsta sub 18 ani, la care rezultatele se vor interpreta în funcție de stadiul pubertar, vârstă și sex.**

*Există și cazuri de acromegalie cu discordanță între GH și 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 imunohistochimie care evidențiază celulele somatotrope.

## **II. Tratament**

### **Obiective:**

- a. înlăturarea tumorii,
- b. inhibarea hipersecreției de GH și normalizarea nivelelor IGF-1,
- c. prevenirea sau corectarea complicațiilor pentru a asigura o durată de viață egală cu a populației generale.

### **Metode terapeutice:**

1. chirurgia tumorii hipofizare
2. tratamentul medicamentos (de scădere a secreției de GH, de scădere a IGF1)
3. radioterapia hipofizară

#### **1. Chirurgia hipofizară transsfenoidală este tratamentul de elecție pentru:**

- microadenoamele și 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 absența contraindicațiilor. Chirurgia transfrontală este foarte rar indicată.

În cazul tumorilor de peste 2 cm a căror evoluție locală sau a căror secreție nu poate fi controlată medicamentos, reducerea volumului tumoral prin chirurgie hipofizară reprezintă o măsură necesară pentru controlul adecvat al bolii.

Complicațiile chirurgiei transsfenoidale sunt rare și cuprind: fistula cu scurgere de lichid cefalorahidian, pareza oculomotorie tranzitorie, deteriorarea câmpului vizual, afectarea arterei carotide și epistaxisul (apar la mai puțin de 1% dintre pacienți).

Contraindicațiile chirurgiei sunt cardiomiopatia severă cu insuficiență cardiacă, boala respiratorie severă sau alte afecțiuni cu risc anestezic/chirurgical crescut.

#### **2. Tratamentul medicamentos reprezintă prima sau a doua linie de intervenție terapeutică:**

**a) Agoniștii dopaminergici** (bromocriptina, cabergolina). Monoterapia cu cabergolină s-a dovedit a fi eficientă la mai puțin de 10% dintre pacienți. Indicații:

- când pacientul preferă medicația orală - la pacienți cu nivele mult crescute ale prolactinei și/sau nivele GH și IGF-1 modest crescute - ca terapie adițională la agoniștii de somatostatine la pacienții parțial responsivi la o doză maximală, în doză de 2 - 4 mg/săptămână.

Există dovezi că tratamentul cu doze mari de cabergolină pe perioade lungi de timp sunt asociate cu apariția disfuncțiilor valvulare cardiace. Deși la pacienții care primesc dozele convenționale din tumorile hipofizare nu s-au găsit valvulopatii, se recomandă ca pacienții să fie monitorizați prin efectuarea de ecocardiografie.

**b) Analogii de somatostatine** (octreotid, lanreotid etc.) - se leagă de subtipurile 2 și 5 de receptori de somatostatine, având efect antisecretor pentru GH și determinând scăderea volumului tumoral. Ei par a fi echivalenți din punctul de vedere al controlului simptomatologiei și al scăderii hipersecreției de GH.

Efecte adverse: balonarea și crampele abdominale în primele luni de tratament. Frecvent apar multipli calculi biliari mici și nămol biliar dar rar se produce colecistită. Scăderea secreției de insulină cu agravarea diabetului poate surveni la unii dintre pacienți. Au existat câteva cazuri de pancreatită.

**c) Antagonistul receptorului de GH (pegvisomant)** - este indicat la pacienții cu niveluri persistente crescute de GH și IGF-1 în pofida tratamentului maximal cu alte preparate medicamentoase. Poate fi administrat ca monoterapie sau în combinație cu un agonist de somatostatine. Efecte adverse: anomalii ale funcției hepatice și creșterea tumorii (< 2% din pacienți).

#### **3. Radioterapia hipofizară este o metodă de a treia linie terapeutică; este indicată la:**

- pacienții la care nu s-a obținut normalizarea nivelurilor hormonale prin chirurgie și tratament medicamentos în doză maximă timp de 6 luni.
  - pacienți la care nu s-a obținut normalizarea nivelurilor hormonale prin tratament medicamentos în doză maximă timp de 6 luni și au contraindicații la chirurgie
  - pacienți cu contraindicații pentru tratamentul medicamentos
- Efectele radioterapiei se evaluează după o perioadă de 10 - 15 ani în cazul radioterapiei convenționale și 2 - 5 ani în cazul radiochirurgiei stereotactice (Gamma Knife și Cyber Knife).
- Complicațiile radioterapiei: insuficiență hipofizară, nevrită optică, complicații cerebrovasculare, riscul apariției unor tumori secundare.

## **PROTOCOL DE TRATAMENT**

### **Indicații:**

1. În **microadenoamele hipofizare (< 10 mm) și tumorile hipofizare cu diametrul de 10 - 20 mm**, chirurgia este tratamentul primar. În cazul în care rezecția nu este completă, se administrează tratament medicamentos conform protocolului (analogi de somatostatin, terapie combinată); dacă efectul este parțial după 6 luni cu doza maximă de tratament medicamentos, se aplică radioterapia și 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 rezecției complete a tumorii este de sub 40%, se începe cu terapie medicamentoasă (analogi de somatostatin). Dacă răspunsul este parțial după 6 luni de tratament cu doza maximă de analog de somatostatină, se recomandă tratamentul chirurgical, pentru reducerea masei tumorale. Dacă medicația și chirurgia nu normalizează producția de GH și/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. Categoriile de pacienți eligibili**

Pacientul prezintă acromegalie în evoluție și se încadrează în una din următoarele situații:

- A. Pacienți cu macroadenoame hipofizare 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 condițiile menținerii criteriilor de acromegalie activă, indiferent de mărimea tumorii restante,
- C. Pacienți operați și iradiați, nevindecați după dublă terapie,
- D. Postiradiere, în primii 10 ani după radioterapie în condiții de contraindicație chirurgicală motivată medical și specificată în dosarul pacientului. Pacienții din această categorie pot beneficia de tratament cu analogi de somatostatină în situația menținerii contraindicației pentru intervenția chirurgicală, contraindicație motivată medical în dosarul pacientului. Pacienții care au depășit 10 ani de la ultima iradiere hipofizară vor fi reevaluați în vederea terapiei chirurgicale, iar în cazul menținerii contraindicației chirurgicale se va indica o nouă cură de radioterapie, după care pot redeveni eligibili pentru tratamentul cu analogi de somatostatină.
- E. \* La pacienții sub 18 ani indicația, schema de tratament și posologia vor fi individualizate.

-----  
\* Cazurile vor fi supuse discuției în consiliile medicale din centrele universitare în care se face evaluarea, diagnosticarea și recomandarea terapiei (opinia comisiei de experți).

### **2. Evaluări pentru inițierea tratamentului**

Vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog dintr-o clinică universitară.

#### **2.1. Evaluarea minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului (evaluări nu mai vechi de 6 luni):**

- A. Caracteristici clinice de acromegalie activă, certificate obligatoriu de:
  - a. Supresia GH în test oral de toleranță la glucoză - TOTG (75 g glucoză p.o. la adulți, 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 pacienții 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 pacienții cu diabet zaharat. Media GH pe 24 ore  $\geq$  2,5 ng/ml confirmă acromegalie activă.*

*c. IGF1. Cel puțin două valori crescute, în prezența tabloului clinic sugestiv, susțin 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. Absența restului tumoral la examenul imagistic postoperator în condițiile criteriilor a. b. sau c. prezente, nu exclude eligibilitatea la tratament.*

*B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicațiilor (susținute prin documente anexate), a terapiei urmate și a contraindicațiilor terapeutice (susținute prin documente anexate).*

**2.2. Evaluări complementare** (nu mai vechi de 6 luni) sunt necesare în dosarul pacientului pentru a preveni și evidenția complicațiile și a indica medicația adjuvantă.

- Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată (la pacienții 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 bărbați).
- Ex oftalmologic: FO, câmp vizual
- Electrocardiograma (EKG)
- Ecografie colecist

**2.3. Evaluări suplimentare pentru depistarea eventualelor complicații** (nu sunt obligatorii pentru includerea în program, dar au importanță pentru prioritizarea accesului la terapia gratuită, atunci când CJAS o cer):

- Consult cardiologic clinic, echocardiografie - criteriile pentru complicațiile cardiovasculare
- Colonoscopie - criteriu pentru depistarea și tratarea polipilor colonici cu potențial malign
- Polisomnografie cu și fără respirație sub presiune (CPAP)
  - criteriile pentru depistarea și tratarea apneei de somn

#### **IV. DOZE**

##### **LANREOTID (Lanreotidum PR/Lanreotidum AUTOGEL)**

Administrarea se va face în ambulator sau spitalizare de zi (la inițiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului. Pentru **Lanreotidum PR**: se recomandă începerea tratamentului cu doza de 30 mg, în injectare intramusculară la 14 zile. Dacă se obține un control terapeutic optim se poate înlocui Lanreotidum PR 30 mg la 14 zile cu Lanreotidum Autogel 120 mg subcutanat la 56 zile. În condiții de eficiență scăzută la Lanreotidum PR 30 mg la 14 zile timp de 3 luni, se va crește 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 inițiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și 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 condiții de eficiență scăzută la această doză, se va administra Octreotidum LAR 30 mg la 28 zile. Pentru pacienții insuficient controlați cu doza de Octreotidum LAR 30 mg/28 zile, doza se poate crește la 40 mg/28 zile.

Pentru pacienții cu control clinic al simptomelor de acromegalie, cu concentrațiile de GH sub 1 ng/l și cu nivele scăzute de IGF-1 se poate reduce doza de analogi de somatostatina (octreotidum LAR) sau se poate crește 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 și hemoglobina glicozilată (la pacienții 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 și analize curente;

După 3 ani de tratament fără întrerupere, la pacienții cu valori hormonale normalizate sub tratament (eficiența terapeutică optimă), medicația cu analog de somatostatina va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistența bolii active. Reevaluarea va cuprinde toate cele din evaluarea inițială. Pacienții cu valori hormonale parțial 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 și sex

B. Criterii pentru răspuns parțial (incomplet)

- Simptomatologie controlată
- GH mediu bazal peste 2,5 ng/ml, dar care s-a redus cu peste 50% față de cel înregistrat înainte de tratament la media profilului GH pe 24 ore
- IGF1 crescut, dar care s-a redus cu > 50% din valoarea inițială

### **3. Criterii de ineficiență 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% față de cele înregistrate înainte de tratament la media profilului GH pe 24 ore.
- IGF1 crescut, care nu s-a redus cu > 50% din valoarea inițială (apreciată cu aceeași metodă de dozare după același standard).
- Masa tumorală hipofizară evolutivă.

## **VI. ALGORITM TERAPEUTIC**

A. La inițierea terapiei cu analog de somatostatin avizul Comisiei Casei Naționale 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 parțial, 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 parțial, se poate cere Comisiei CNAS creșterea dozei la 40 mg la 28 zile.

C. Dacă sunt îndeplinite criteriile de eficiență terapeutică optimă, pacientul va continua cu aceeași doză până la 3 ani, cu avizul Comisiei CNAS. El va fi evaluat la 12 luni de la inițierea tratamentului, apoi anual, pentru aprecierea siguranței tratamentului.

D. Dacă după cel puțin 3 luni de doză maximă de tratament cu analog de somatostatină nu sunt îndeplinite criteriile de **eficiență terapeutică optimă**, medicul curant are obligația 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 pacienților cu răspuns parțial la asocierea terapeutică analog de somatostatină și 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 creștere până la 80 mg/săptămână. Pentru asocierea Pegvisomantului este necesară iradierea hipofizară prealabilă, cu excepția pacienților tineri, de vârstă fertilă (< 40 ani), fără insuficiență gonadotropă la care radioterapia ar putea induce infertilitate.

- în cazul pacienților fără răspuns la asocierea terapeutică analog de somatostatină și cabergolină se poate opta pentru tratament cu blocant de receptor pentru GH ca monoterapie (vezi Criterii de includere pentru tratamentul cu blocanți de receptor al GH: Pegvisomant)

Pentru pacienții 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 pacienții neoperați, care nu au contraindicație pentru chirurgie)

- radioterapie (pentru pacienții anterior operați sau cu contraindicație pentru chirurgie) - excepție făcând pacienții tineri de vârstă fertilă, operați, fără insuficiență gonadotropă post operatorie, la care radioterapia ar putea induce infertilitate.

Medicul evaluator va cere avizarea unui alt mijloc terapeutic, având obligația de a transmite imediat documentația justificativă către comisia Casei Naționale de Asigurări de Sănătate care, după analiza acesteia, va emite sau nu decizia de întrerupere sau schimbare a medicației. Până la obținerea aprobării Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, pacientul va rămâne pe schema anterioară de tratament.

c. Dacă medicul evaluator constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu analogi de somatostatină sau lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare, va transmite imediat comisiei Casei Naționale de Asigurări de Sănătate decizia de întrerupere a terapiei.

d. După 3 ani de tratament fără întrerupere, în cazul pacienților cu control terapeutic optim, medicația cu analog de somatostatin va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistența bolii active. Reevaluarea de la 3 ani va cuprinde toate evaluările inițiale (GH va fi măsurat în cursul probei de toleranță orală la glucoză + media GH bazal).

e. În cazul pacienților cu răspuns parțial și al pacienților cu răspuns optim dar cu istoric (absența tratamentului chirurgical/radiochirurgical) și investigații imagistice hipofizare care susțin improbabilitatea vindecării bolii, medicația cu analog de somatostatin nu va fi întreruptă.

f. Pacienții la care tratamentul cu analogi de somatostatin a fost inițiat conform criteriului A (macroadenom hipofizar cu diametru > 2 cm) pierd indicația de tratament medicamentos atunci când tumora a scăzut sub 2 cm, căpătând indicație chirurgicală.

## **CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU ANALOG DE SOMATOSTATIN**

- Pacienți care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică **optimă** după 12 luni de tratament (din care 3 luni cu doză maximă) și cărora nu li s-a efectuat o metodă terapeutică anti-tumorală complementară (chirurgie sau radioterapie).

- Pacienților cu acromegalie neoperată care au beneficiat 12 luni de tratament cu analog de somatostatină cu eficiență parțială (răspuns incomplet); li se va recomanda chirurgie hipofizară. După efectuarea tratamentului chirurgical pacienții pot redeveni eligibili conform condițiilor de includere.

- Apariția reacțiilor adverse sau contraindicațiilor la tratamentul cu analog de somatostatină (trebuie documentate și comunicate comisiei Casei Naționale de Asigurări de Sănătate în cazul acordării de tratament gratuit).

- Complanța scăzută la tratament și monitorizare sau comunicarea deficitară a rezultatelor monitorizării către comisia Casei Naționale de Asigurări de Sănătate.

## **VII. CRITERII DE INCLUDERE PENTRU TRATAMENTUL CU BLOCANȚI DE RECEPTOR AL GH: PEGVISOMANT**

1. Pacienții cu acromegalie în evoluție, operați, supuși radioterapiei, care au primit (incluși în programul CNAS) tratament cu analogi de somatostatină (conform protocolului de mai sus) +/- Cabergolina și nu au îndeplinit criteriile de eficiență a tratamentului cu analogi de somatostatină (conform aceluiași protocol).

2. Pacienții cu acromegalie în evoluție, care deși au fost operați și supuși radioterapiei, nu au tolerat tratamentul cu analogi de somatostatină.

*NOTĂ: Radioterapia nu este obligatorie la pacienții tineri de vârstă fertilă, operați, fără insuficiență gonadotropă post operatorie, la care radioterapia ar putea induce infertilitate.*

*Acești pacienți pot beneficia de tratament cu Pegvisomant pe o perioadă variabilă, dar fără a depăși 10 ani de la terminarea radioterapiei. **Evaluarea obligatorie** pentru tratamentul cu pegvisomant este aceeași cu cea pentru tratamentul cu analogi de somatostatină, plus dovezile încadrării în indicația 1 sau 2 menționată 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 funcție de concentrația serică de IGF-I.

Concentrația serică a IGF-I trebuie măsurată la fiecare 4 săptămâni, iar ajustările necesare trebuie făcute prin creșterea cu câte 5 - 10 mg/zi, (sau scăderea dozei) pentru a aduce și menține concentrația serică de IGF-I în limitele normale pentru vârsta și sexul pacientului și pentru menținerea unui răspuns terapeutic optim.

Doza maximă trebuie să nu depășească 30 mg/zi/administrare.

În cazul în care doza maximă de Pergvisomant (30 mg/zi) nu reușește să normalizeze nivelul IGF1 se indică asocierea cu Cabergolină în doza de 2 - 4 mg/săpt.

## **IX. Criteriile de eficacitate terapeutică a pegvisomant**

Pacienții vor fi îndrumați 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 creșterea dozei de Pegvisomant cu 5 - 10 mg/zi în paliere lunare, pentru a menține concentrația serică de IGF-I în limitele normale pentru vârsta și sexul pacientului și pentru menținerea unui răspuns terapeutic optim.

b) Determinări ale transaminazelor (AST, ALT), criteriu de excludere din tratament.

B. La fiecare 6 luni:

a) Imagistica - rezonanță 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 eficiență

. c) Examen oftalmologic: câmp vizual (campimetrie computerizată) și acuitate vizuală pentru supravegherea complicațiilor neurooftalmice, fund de ochi

d) Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată, profil lipidic, ALT, AST, uree, creatinină, fosfatemie, pentru complicațiile metabolice.

C. Anual, în plus față de investigațiile de la punctul B:

a) Analize hormonale pentru depistarea insuficienței hipofizare: LH și FSH seric, cortizol, TSH și T4 liber, testosteron/estradiol la pacienții iradiați.

b) Consult cardiologic clinic, EKG, opțional echocardiografie pentru complicațiile de cardiomiopatie

D. După 5 ani de tratament fără întrerupere, în cazul pacienților cu control terapeutic optim, medicația cu pegvisomant va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistența bolii active

Notă: În cazul pacienților tratați 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 și blocant de receptor de GH.

#### X. Criteriile de excludere din programul terapeutic cu pegvisomant

1. Creșterea diametrului maxim tumoral hipofizar cu peste 25% din cel inițial +/- apariția complicațiilor oftalmologice/neurologice

2. Creșterea titrului transaminazelor la peste 3 ori valoarea maximă a normalului

3. Lipsa de complianță a pacientului/personalului medical la monitorizarea tratamentului.

XI. **PRESCRIPTORI:** Tratamentul este inițiat de către medicii endocrinologi și 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, Camesiro F, Hruban RH, Thelse ND. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 2010), recunoaște 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 și 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 = 2mm<sup>2</sup>, cel puțin 40 câmpuri evaluate în zona cu cea mai mare densitate de mitoze

Strategiile terapeutice pentru TNE includ: rezecția chirurgicală a tumorii primitive, terapia cu analogi de somatostatina, imunoterapia (ex interferon), chimioterapia, radioterapia țintită pentru receptorii peptidici (PRRT), tratamentul local al metastazelor hepatice (chemoembolizare transarterială, distrucția



prin radiofrecvența, rezecția chirurgicală), precum și terapii biologice: inhibitorii de mTOR și inhibitorii de receptori tirozin-kinazici.

Rezecția chirurgicală a tumorii trebuie efectuată ori de câte ori tumora este localizată. Tratamentul cu analogi de somatostatina (Octreotid, Lanreotid) reprezintă un tratament eficient în controlul simptomatologiei de sindrom carcinoid și cu efect recent dovedit în reducerea volumului tumoral (Octreotid, studiul PROMID), în cazul TNE G1 și G2, de ansă mijlocie, care au progresat. Profilul de siguranță al acestor medicamente este foarte bun, sunt bine tolerate; există însă și cazuri rezistente la tratament.

## **I. CRITERII DE DIAGNOSTIC**

### **1. Examenul histopatologic cu imunohistochimie este mandatoriu**

Imunohistochimie pozitivă pentru markerii pan-neuroendocrini: cromogranina A și sinaptofizina. Enolaza specific neuronală (NSE) și CD56 sunt adesea pozitivi în TNE-GEP, dar fără a fi specifici acestei entități tumorale. Obligatoriu pentru încadrarea diagnostică și stabilirea gradului tumoral este indexul de proliferare Ki-67.

În cazuri selecționate colorații specifice pentru hormoni: serotonină, gastrină, insulină, glucagon, VIP, precum și imunohistochimie pentru receptori de somatostatina.

### **2. Imagistica**

Metodele imagistice tradiționale pot evidenția o tumoră primară sau metastatică, fără a putea preciza însă natura neuroendocrină: radiografia toracică, ecografia abdominală, endoscopia digestivă, superioară sau inferioară, scintigrafia osoasă cu tehniciu (dacă există simptomatologie specifică). Metodele imagistice pentru determinarea extinderii bolii sunt: TC torace, abdomen și pelvis, RMN, echoendoscopia digestivă, bronhoscopia, scintigrama osoasă.

Metode cu specificitate mai mare sunt: scintigrafia receptorilor de somatostatina - Octreoscan, tomografia cu emisie de pozitroni (PET) cu trăsori selectivi cum ar fi  $^{11}\text{C}$ -5HTP sau  $^{68}\text{Ga}$ Galium. PET-CT cu  $^{18}\text{F}$ FDG este utilă uneori în identificarea TNE slab diferențiate, anaplastice.

### **3. Criterii biochimice umorale**

Markerii umorali biochimici relevanți: 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 carcinoidice (de intestin subțire) se recomandă măsurarea 5-HIAA, serotoninei și 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, obstrucție bronșică, cianoză cutanată)
2. Alte manifestări clinice (durere abdominală, obstrucție intestinală, sindrom Cushing, acromegalie)
3. Asimptomatic

### **Diagnosticul pozitiv de TNE se stabilește pe baza:**

1. Diagnostic histopatologic de TNE cu imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A, sinaptofizina, NSE și indexul de proliferare KI-67 certifică diagnosticul de TNE și permit o clasificare corelată cu răspunsul la terapie și cu prognosticul bolii.

2. Confirmare imagistică a tumorii primare și/sau a metastazelor (diagnostic CT, RMN, echoendoscopia), scintigrafia tip Octreoscan sau PET-CT cu radiotrăsori specifici.

3. Niveluri crescute de cromogranina A și/sau serotonină și acid 5 hidroxindol acetic (5-HIAA) cu semnificație clinică, susțin diagnosticul de TNE funcțională. Nivel crescut seric al hormonilor imunoreactivi specifici pancreatici, gastrici, medulosuprarenali, ai celulelor parafoliculare C tiroidiene sau paraneoplazici, în cazuri selecționate.

Atragem atenția asupra posibilelor cauze de rezultate fals pozitive ale dozării de cromogranina A (medicamente: inhibitori de pompă protonică, antagoniști de receptori H2, insuficiență renală, HTA arterială, insuficiență cardiacă, ciroză hepatică, hepatită cronică, pancreatită, gastrită atrofică cronică, sd. de colon iritabil, artrită reumatoidă, BPOC, hipertiroidism, diferite adenocarcinoame etc.).

4. Tumori neuroendocrine cu secreții hormonale specifice. Teste diagnostice specifice se aplică pentru insulinoame, gastrinoame, feocromocitoame, carcinoame medulare tiroidiene, cu evidențierea hormonului produs în exces în sânge (prin imunodozări) sau în țesutul tumoral (imunohistochimic).

### **Metode terapeutice:**

1. Chirurgia radicală în boala locală/loco-regională sau citoreducțională în boala avansată/metastatică

2. Tratamentul locoregional al metastazelor prin embolizarea sau chemoembolizarea arterei hepatice, ablație prin radiofrecvență (RFA), radioterapie internă selectivă (SIRT)

3. Tratamentul medical cu analogi de somatostatină (Octreotid, Lanreotid), ca terapie de primă linie în TNE G1 și G2, nemetastazate care au progresat sau cu metastaze care au progresat sau nu, funcționale sau nefuncționale. TNE care au progresat sunt TNE cunoscute (rezecate curativ), la care la un bilanț imagistic de urmărire se constată creșterea tumorii, apariția recidivei locoregionale sau a metastazelor.

Nu există încă nici o indicație 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. Chimioterapie sistemică

5. Radioterapie externă pentru metastazele osoase și cerebrale.

6. Radioterapie cu analogi radioactivi de somatostatină: Indiu-DTPA-octreotid, Ytriu<sup>90</sup>-DOTATOC și Lutețiu<sup>177</sup>-DOTA-octreotat

7. Tratament medical imunologic cu Interferon

### **Protocol de tratament**

#### **I. Principii**

1. Rezecția chirurgicală radicală sau citoreducțională a tumorii primare și metastazelor este indicația primară, utilă în orice moment al evoluției bolii.

2. Tratamentul chimioterapic este indicat pentru TNE slab diferențiate, anaplazice, dar și 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 și nivelul seric de hormoni. Studiul PROMID a arătat reducerea volumului tumoral cu Octreotid 30 mg la 4 săptămâni în TNE G1 și G2, de ansă mijlocie care au progresat.

4. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină (PRRT) este disponibilă în prezent doar în centre europene de referință.

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 și obligatoriu index de proliferare Ki-67, funcțională sau nefuncțională, cu tumora prezentă sau metastaze/resturi tumorale prezente postoperator.

Prezența elementelor clinice de sindrom carcinoid și unul dintre markerii serici crescuți (cromogranina A +/- serotonina serică sau 5-HIAA urinar).

Tumoră neuroendocrină slab diferențiată, TNE G3, cu condiția să fie însoțită de elemente clinice de sindrom carcinoid și confirmate de un marker seric cu nivel crescut.

Tumorile neuroendocrine diferențiate, funcționale, cu secreții hormonale specifice (gastrina, insulina, catecolamine, ACTH like, calcitonina) care pe lângă tratamentul specific acestor tumori (în funcție de hormonul secretat și imunohistochimia specifică), vor necesita și o corecție a unui sindrom clinic carcinoid asociat (cu serotonina serică crescută) sau care au receptori pentru somatostatina demonstrați 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 concentrațiilor plasmaticice ale markerilor hormonal
- c) stabilizarea/reducerea volumului tumoral, evaluat imagistic

**justifică menținerea aceleiași doze. În caz contrar se recomandă creșterea 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 creșterii dozei până la maxim 60 mg/lună.

- Doza inițială este 20 mg, i.m. la fiecare 4 săptămâni.
- Pentru efectul anti-proliferativ doza inițială recomandată este de 30 mg la fiecare 4 săpt.

- **Lanreotid**

- **Lanreotid PR - 30 mg** i.m. la 14 zile, cu posibilitatea creșterii dozei la maxim 30 mg i.m. la 7 zile

Doza inițială este de 30 mg Lanreotid PR, i.m. la fiecare 14 zile. În condițiile 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** - soluție injectabilă subcutan profund în regiunea gluteală, cu eliberare prelungită, conține acetat de lanreotidă, asigurând injectarea s.c. a 120 mg lanreotidă. Doza inițială recomandată este de 60 - 120 mg s.c. lanreotidă administrată la interval 28 de zile.

Ținând cont de variabilitatea sensibilității tumorilor la analogii de somatostatină, este recomandat să se înceapă tratamentul cu injecții test de analogi de somatostatină cu acțiune scurtă (Octreotid 100 µg x 3/zi subcutan), pentru a evalua calitatea răspunsului (simptome legate de tumora carcinoidă, secreții tumorale) și toleranță.

Doza inițială este de o injecție 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 eficacității, reacțiilor adverse și 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 Național de Tumori Endocrine de la Institutul Național de Endocrinologie, abilitat de către Ministerul Sănătății, din momentul în care acesta va deveni funcțional.

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 menține controlul terapeutic, cel puțin satisfăcător, cu preparatul și doza recomandată anterior, reevaluarea se face la fiecare 6 luni de tratament
- dacă preparatul și doza recomandată de medicul curant nu este eficientă la 3 luni, se poate recomanda creșterea dozei, dar nu peste doza maximă recomandată în protocol, cu reevaluare după alte 3 luni.

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

La inițierea terapiei cu analog de somatostatină avizul de principiu al comisiei CNAS va fi dat pentru 3 luni de tratament, cu doza inițială (vezi Posologia și Monitorizare)

a) Dacă medicul evaluator nu constată necesitatea creșterii 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 creșterii dozei el are obligația de a transmite în 14 zile documentația justificativă către Comisia CNAS care, după analiza acesteia, va

emite sau nu decizia de modificare a schemei terapeutice și va solicita evaluarea după 3 luni a noii doze. Până la obținerea aprobării CNAS, pacientul va rămâne pe schema anterioară de tratament.

c) Dacă medicul evaluator constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu analogi de somatostatină sau lipsa de complianță 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, evidențiată imagistic, dar în absența simptomatologiei clinice de sindrom carcinoid  
apariția reacțiilor adverse severe sau a contraindicațiilor  
lipsa de complianță la tratament și monitorizare  
decesul pacientului

**VIII. PRESCRIPTORI:** medicii endocrinologi și/sau oncologi și/sau gastroenterologi.

### **#B**

**DCI: OCTREOTIDUM\***)

### **#CIN**

\*) Menționăm că, în tabelul de la începutul [anexei nr. 1](#), poziția nr. 64, corespunzătoare protocolului terapeutic OCTREOTIDUM (H008E), a fost abrogată prin [art. I](#) pct. 3 din Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 461/477/2010 ([#M3](#)). Considerăm că, prin abrogarea acestei poziții, a fost abrogat în mod implicit și protocolul terapeutic OCTREOTIDUM (H008E).

### **#B**

## **CRITERIILE DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC ȘI ALEGEREA SCHEMEI TERAPEUTICE PENTRU PACIENȚII CU ACROMEGALIE**

**Acromegalia** este o boală rară, cu o incidență anuală estimată la 4 - 6 cazuri la un milion de locuitori. Se caracterizează prin hipersecreție de hormon de creștere (growth hormone, GH) și în peste 95% din cazuri se datorează unui adenom hipofizar cu celule somatotrope, care la aproximativ 80% din pacienți este un macroadenom (cu diametru peste 10 mm). Acromegalia este o boală cronică, lent progresivă, insidioasă, adesea diagnosticul ei fiind făcut tardiv, după câțiva ani de evoluție, ceea ce favorizează apariția complicațiilor metabolice, cardiovasculare, neurologice, oncologice, care scad calitatea și durata vieții și 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 pacienți după 10 ani de la tratament. Aceasta cu prețul unor reacții adverse notabile (insuficiență hipofizară la peste 50%, nevrită optică 5%). În perioada de constituire a efectelor radioterapiei sau dacă acestea nu au fost cele așteptate este necesar un control medicamentos al bolii. Terapia cu analogi de somatostatină (ex. octreotid, lanreotidă) este unanim acceptată pentru tratamentul tuturor pacienților cu acromegalie activă, care nu au beneficiat de chirurgie sau radioterapie curativă sau au comorbidități ce contraindică terapia chirurgicală de primă intenție. Tratamentul cu octreotid - Sandostatin LAR este foarte eficient în controlul hipersecreției de GH și la peste 20% din pacienți înregistrează și scăderea semnificativă a volumului tumoral. Profilul de siguranță al acestor medicamente este de asemeni foarte bun, iar rezistența completă la tratament este apreciată la < 10%.

## **I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU SANDOSTATIN LAR**

### **1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu Sandostatin LAR**

Pacientul prezintă acromegalie în evoluție și se încadrează în una din următoarele situații:

A. Pacienți operați și iradiați în primii 10 ani după radioterapie. Pacienții din această categorie, nevindecați după dubla terapie pot beneficia de tratament cu octreotidum (Sandostatin LAR) fără a depăși 10 ani de la terminarea radioterapiei. Pacienții care au depășit 10 ani de la ultima iradiere hipofizară vor fi evaluați și tratați prin radiochirurgie stereotaxică sau reoperați, după care pot deveni eligibili pentru tratament cu Sandostatin LAR.

B. Postoperator, în condițiile contraindicațiilor majore pentru radioterapie, documentate în dosarul pacientului. Pacienții din această categorie pot beneficia de tratament cu Sandostatin LAR pe durata menținerii contraindicației pentru radioterapie dacă s-a dovedit eficiența terapiei cu Sandostatin LAR.

C. Postoperator, la pacienții tineri, de vârstă fertilă, fără insuficiență gonadotropă postoperatorie, la care radioterapia ar putea induce infertilitate. Pacienții din această categorie pot beneficia de tratament cu Sandostatin LAR până la vârsta de 29 de ani, indiferent de vârsta la care au fost operați sau pe o perioadă de 5 ani\*1) postchirurgical, dacă au fost operați la o vârstă mai mare de 24 de ani.

D. Postiradiere, în primii 10 ani după radioterapie în condiții de inoperabilitate stabilite medical și specificate în dosarul pacientului. Pacienții din această categorie pot beneficia de tratament cu Sandostatin LAR fără a depăși 10 ani de la terminarea radioterapiei în situația menținerii contraindicației pentru intervenția chirurgicală. Pacienții care au depășit 10 ani de la ultima iradiere hipofizară vor fi evaluați și tratați prin radiochirurgie stereotaxică sau reoperați, după care pot deveni eligibili pentru tratament cu Sandostatin LAR.

E. Preoperator: pacienți cu macroadenoame hipofizare fără compresie pe structurile neurologice de vecinătate. Pacienții din această categorie pot beneficia de tratament cu Sandostatin LAR maxim 6 luni preoperator, pentru reducerea volumului tumoral și îmbunătățirea condițiilor de operabilitate.

## 2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea 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 susține dg. de acromegalie activă. O valoare normală a IGF1, în condițiile 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 pacienții 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 puțin 2 probe.

d. Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau MRI, pentru localizare: intraselară/cu expansiune extraselară, dimensiuni: diametre maxime-cranial, transversal.

N.B.

Absența restului tumoral la ex. CT postoperator în condițiile criteriilor a. b. și c. prezente, nu exclude eligibilitatea la tratament.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicațiilor (susținute prin documente anexate), a terapii urmate și a contraindicațiilor terapeutice (susținute prin documente anexate).

## II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL DE TRATAMENT CU SANDOSTATIN LAR

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de vârstă, având prioritate cei tineri și de prezența a cel puțin una dintre complicațiile specifice acromegaliei (cardiovasculare, respiratorii, metabolice) documentate prin:

a) Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată, profil lipidic, fosfatemie, transaminaze, - **criterii pentru complicațiile metabolice.**

b) Consult cardiologic clinic, echocardiografie și EKG - **criterii pentru complicațiile cardiovasculare**

c) Examen oftalmologic: câmp vizual (campimetrie computerizată) și acuitate vizuală - **criterii pentru complicațiile neurooftalmice**

d) Polisomnografie cu și fără respirație sub presiune (CPAP) - **criterii pentru depistarea și tratarea apneei de somn**

e) Colonoscopie **criteriu pentru depistarea și tratarea polipilor coloniei cu potențial malign**

### **III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU ACROMEGALIE ÎN TRATAMENT CU SANDOSTATIN LAR**

Terapia cu Sandostatin LAR se administrează pacienților 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 eficacității, reacțiilor adverse și 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 și IGF-1 (conform protocolului) și pe evaluarea simptomatologiei caracteristice acromegaliei.

Pentru pacienții la care, după o perioadă de 3 luni de tratament cu Sandostatin LAR, nu există un control clinic (simptomatologie) și un control al parametrilor GH, IGF-1, doza poate fi crescută la 30 mg administrată la intervale de 4 săptămâni.

Pentru pacienții cu control clinic al simptomelor de acromegalie, cu concentrațiile de GH sub 1 microgram/l și 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 concentrațiilor de GH și IGF-1 și a evoluției semnelor și/sau simptomelor de acromegalie.

În centrele de endocrinologie care au dotarea și experiența 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 opțională.

### **IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU SANDOSTATIN LAR**

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților 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 și 12 luni pentru stabilirea dozei eficiente de terapie și monitorizarea reacțiilor adverse la tratament.

Evaluările vor cuprinde valori ale GH și IGF1 (efectuate în aceleași condiții ca la evaluarea inițială), glicemie a jeun și hemoglobină glicozilată (la pacienții diabetici) și 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 reacțiile adverse la tratament: glicemie a jeun și hemoglobina glicozilată și ecografie de colecist.

B. La începutul fiecărui an nou de tratament: se va întrerupe Sandostatin LAR timp de 3 luni și se va face o evaluare imediat după această perioadă de pauză pentru a demonstra persistența bolii active. Această evaluare va cuprinde toți parametrii obligatorii de la inițierea terapiei (atât cei de evaluare minimă cât și 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 eficiența 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% față de cele înregistrate înainte de tratament la nadirul GH în OGTT sau la media profilului GH pe 24 ore.

### 3. Criterii de ineficiență 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% față de cele înregistrate înainte de tratament la nadirul GH în OGTT sau la media profilului GH pe 24 ore.
- Tumora hipofizară evolutivă
- Complicații evolutive ale acromegaliei sub tratament

Se va considera ineficiență terapeutică în condițiile lipsei de ameliorare a criteriilor menționate după 3 luni de terapie combinate între Sandostatin LAR 30 mg/lună + Cabergolină 4 mg/săptămână.

### 4. Procedura de avizare a terapiei:

La inițierea 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 și 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 și 6 luni necesitatea modificării dozei el are obligația de a transmite imediat documentația justificativă către Comisia CNAS care, după analiza acesteia, va emite sau nu decizia de modificare a schemei terapeutice. Până la obținerea aprobării CNAS, pacientul va rămâne pe schema anterioară de tratament.

c) Dacă medicul evaluator constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu Sandostatin LAR sau lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare va transmite imediat Comisiei CNAS decizia de întrerupere a terapiei.

**5. Evaluarea rezultatului terapeutic anual și 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 condițiile criteriilor de eficacitate terapeutică A, B sau C și a persistenței 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

- Pacienți care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică A, B sau C
  - Pacienți care au criterii de ineficiență terapeutică
  - Pacienți cu acromegalie neoperată care au beneficiat 6 luni de tratament cu Sandostatin LAR și nu au contraindicații pentru chirurgie hipofizară. După efectuarea tratamentului chirurgical pacienții pot deveni eligibili conform condițiilor de includere.
  - Pacienți cu acromegalie și secreție mixtă de GH și prolactină care nu au dovezi ale ineficacității terapiei cu cabergolină în doze de minim 4 mg/săptămână, cel puțin 3 luni.
- Acești pacienți pot deveni eligibili pentru tratamentul cu Sandostatin LAR, după un trial ineficace la cabergolină, în condițiile protocolului prezent.

- Apariția reacțiilor adverse sau contraindicațiilor la tratamentul cu Sandostatin LAR documentate și comunicate Comisiei CNAS. Complanța scăzută la tratament și monitorizare sau comunicarea deficitară a rezultatelor monitorizării către Comisia CNAS.

**Prescriptori:** medici endocrinologi, cu respectarea protocolului actual și cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate.

## COMISIA DE DIABET ȘI ENDOCRINOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII PUBLICE

### #M6

[DCI: SOMATROPINUM] \*\*\* Abrogat

### #B

OCTREOTIDUM\*)

### #CIN

\*) Menționăm că, în tabelul de la începutul *anexei nr. 1*, poziția nr. 66, corespunzătoare protocolului terapeutic OCTREOTIDUM (H010C), a fost abrogată prin *art. 1* pct. 3 din Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 461/477/2010 (#M3). Considerăm că, prin abrogarea acestei poziții, a fost abrogat în mod implicit și protocolul terapeutic OCTREOTIDUM (H010C).

### #B

#### I. Definiția afecțiunii

Tumori neuroendocrine gastro-entero-pancreatice (GEP/NET):

- tumori carcinoide cu prezența sindromului carcinoid
- VIPom
- glucagonom
- gastrinom/sindrom Zollinger-Ellison
- insulinom
- tumori secretante de factor de eliberare a hormonului de creștere (GRF)

#### II. Stadializarea afecțiunii

Tumori neuroendocrine gastro-entero-pancreatice (GEP/NET)

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

Pacienți de ambele sexe, cu diagnostic confirmat (clinic, paraclinic și anatomo-patologic) de tumoră neuroendocrină gastro-entero-pancreatică funcțională.

Din punct de vedere clinic este necesară prezența simptomatologiei specifice fiecărui tip de tumoră, astfel:

- Tumori carcinoide cu caracteristici de sindrom carcinoid: flushing cutanat și 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 creștere (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 și 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 creștere (GRF): GH plasmatic și IGF-1 plasmatic.

Confirmarea masei tumorale se poate face prin TC sau IRM (localizare și dimensiuni). De asemenea, masa tumorală poate fi evidențiată și prin test Octreoscan, atunci când astfel de evaluare este disponibilă.

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

##### Pacienții controlați 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 injecție a Sandostatin LAR.

##### Pacienți netratați 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 și tolerabilitatea sistemică la octreotidă, înaintea inițierii tratamentului cu Sandostatin LAR așa cum este descris anterior.

La pacienții ale căror simptome și markeri biologici sunt bine controlați după 3 luni de tratament, doza poate fi redusă la 10 mg Sandostatin LAR la intervale de 4 săptămâni.

La pacienții ale căror simptome sunt numai parțial 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 concentrațiilor terapeutice de octreotidă.

##### Utilizarea la pacienții cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de Sandostatin LAR.

##### Utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de Sandostatin LAR.

##### Utilizarea la vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de Sandostatin LAR.

##### Utilizarea la copii

Experiența referitoare la administrarea Sandostatin LAR la copii este foarte limitată.

##### Perioada de tratament

Nedeterminată, în condițiile în care există beneficiu terapeutic manifest și nu apar reacții adverse grave.

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

##### La 2 săptămâni după începerea tratamentului subcutanat cu Sandostatin (pentru pacienții netratați 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 funcție de care se menține, se reduce sau se crește doza administrată
- evaluarea profilului tolerabilitate sistemică la administrarea de octreotidă

##### La intervale de 6 luni după menținerea/modificarea dozei

- determinarea valorilor markerilor biologici tumorali pentru evaluarea răspunsului terapeutic la administrarea de Sandostatin LAR în funcție de care se menține, se reduce sau se crește doza administrată
- examinare imagistică pentru evidențierea masei tumorale
- evaluarea profilului tolerabilitate sistemică la administrarea de octreotidă

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

##### **- Reacții adverse**

Reacții adverse grave determinate de tratament care fac imposibilă continuarea acestuia.

##### **- Co-morbidități**

N/A

**- Non-responder**

Lipsa completă a beneficiului terapeutic în cazul administrării dozei maxime prescrise

- Non-compliant

N/A

**VII. Reluare tratament (condiții) - N/A**

**VIII. Prescriptori**

Medici specialiști oncologie medicală

Medici specialiști endocrinologi

**DCI: SOMATROPINUM**

**I. Definiția afecțiunii**

Sindromul Prader-Willi (SPW) este o afecțiune genetică definită prin: hipotonie neonatală cu marcate dificultăți alimentare și deficit de creștere în primele luni de viață, dismorfie facială caracteristică, hipostatură, extremități mici, obezitate cu debut în copilărie, hipogonadism, retard mintal ușor/moderat și comportament particular.

**II. Stadializarea afecțiunii**

Sindromul Prader Willi evoluează practic în 2 etape mari:

- Prima etapă caracterizată prin hipotonie marcată și dificultăți la alimentare (copilul necesitând frecvent gavaj), care duc la creștere insuficientă; etapa este limitată la primele luni de viață până la un an;
- A doua etapă debutează de obicei în jurul vârstei de un an și constă în creșterea apetitului cu consum exagerat de alimente care duce la apariția unei obezități marcate. Dezvoltarea psiho-motorie este ușor/moderat întârziată.

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

Hipersensibilitatea la somatotropină sau la oricare dintre excipienții produsului contraindică începerea medicației cu hormon de creștere.

Diagnosticul de SPW trebuie confirmat prin teste genetice adecvate.

Tratamentul cu hormon de creștere la pacienții cu SPW este indicat a fi început după vârsta de 2 ani.

Boala afectează în mod egal ambele sexe și tratamentul se face la fel la băieți și la fete.

Se recomandă ca tratamentul să fie introdus după realizarea unui bilanț: dozarea hormonului de creștere, măsurarea IGF-1, înregistrarea unui traseu polisomnografic.

La pacienții 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 concentrație mică de IGF-1 (scorul deviației 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 creștere mai mic de 1 cm pe an, dar și la cei la care cartilajele de creștere sunt deja închise.

La pacienții adulți cu SPW, experiența privind tratamentul de lungă durată este limitată.

Dacă se instalează diabetul zaharat, se întrerupe administrarea de hormon de creștere.

Nu se recomandă începerea tratamentului în apropierea debutului pubertății.

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

**GENOTROPIN(R) 16 UI (5,3 mg); GENOTROPIN(R) 36 UI (12 mg) - Somatropinum**

Dozele și 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 îmbunătățirea creșterii și a compoziției organismului (raportului masă musculară/țesut gras) la copii.

În general, se recomandă doza de 0,035 mg somatotropină/kg/zi sau 1 mg somatotropină/m<sup>2</sup>/zi. Doza zilnică nu trebuie să depășească 2,7 mg somatotropină.

## Dozele recomandate la copii

Indicație	Doza zilnică în mg/kg	Doza zilnică în mg/mp
Sindromul Prader-Willi la copii	0,035	1

Tratamentul cu hormon de creștere se recomandă în general până la închiderea cartilajelor de creștere. Somatropin nu trebuie amestecat cu alte medicamente și trebuie reconstituit numai cu ajutorul solventului furnizat.

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

Monitorizarea tratamentului se realizează prin evaluare periodică (la 3 luni), cu aprecierea creșterii și dozarea GH.

În caz de miozită (foarte rar), se administrează o formă de Somatropin fără meta-cresol.

Somatotropina poate induce rezistență la insulină și, la anumiți pacienți, hiperglicemie. De aceea, pacienții trebuie supravegheați pentru a se evidenția o eventuală intoleranță la glucoză.

La pacienții cu diabet zaharat manifest, instituirea tratamentului cu somatotropina poate necesita ajustarea terapiei antidiabetice.

Se recomandă insistent testarea funcției tiroidiene după începerea tratamentului cu somatotropina și după modificările dozei.

În cazul deficitului de hormon de creștere secundar tratamentului afecțiunilor maligne, se recomandă urmărirea atentă a semnelor de recidivă a neoplaziei.

Copiii care șchiopătează în timpul tratamentului cu somatotropină trebuie examinați clinic privitor la posibile deplasări ale epifizelor la nivelul șoldului.

Dacă apar cefalee severă/recurentă, tulburări de vedere, greață și/sau vărsături, se recomandă examinarea fundului de ochi pentru evidențierea unui eventual edem papilar.

La pacienții cu risc crescut pentru diabet zaharat (de exemplu, antecedente heredo-colaterale de diabet zaharat, obezitate, rezistență severă la insulină, acanthosis nigricans) trebuie efectuat testul de toleranță la glucoză orală.

Doza optimă a hormonului de creștere 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 creșterii la copiii cu nucleii de creștere epifizari închiși.

Pacienții cu afecțiuni acute severe, cu complicații survenite după intervenții chirurgicale pe cord deschis, intervenții chirurgicale abdominale, politraumatisme, insuficiență respiratorie acută sau stări similare, nu trebuie tratați cu Somatropin.

Tratamentul cu Somatropin trebuie întrerupt în condițiile efectuării transplantului renal.

Tratamentul cu Somatropin trebuie întrerupt dacă apare sarcina.

### VII. Prescriptori

Tratamentul cu Somatropin este indicat a fi prescris de medicii din specialitățile Genetică Medicală, Pediatrie sau Endocrinologie.

### DCI: PEGVISOMANTUM\*)

#### #CIN

\*) Menționăm că, în tabelul de la începutul [anexei nr. 1](#), poziția nr. 68, corespunzătoare protocolului terapeutic PEGVISOMANTUM (H012E), a fost abrogată prin [art. I pct. 3](#) din Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 461/477/2010 (#M3). Considerăm că, prin abrogarea acestei poziții, a fost abrogat în mod implicit și protocolul terapeutic PEGVISOMANTUM (H012E).

## #B

**Acromegalia** este o maladie cronică debilitantă severă cu o incidență anuală raportată de 3 - 4 cazuri la 1 milion de locuitori (AAACE Guidelines, anexa 1). Morbiditatea și mortalitatea asociate acromegaliei se datorează consecințelor metabolice derivate din hipersecreția de GH cât și efectelor directe exercitate de adenom.

Examenul clinic clasic la pacienții cu acromegalie în stadiu avansat evidențiază accentuarea/deformarea faciesului, îngroșarea buzelor, creșterea în dimensiune a mandibulei (protruzie) și distanțarea (spațierea) dinților. Se mai descrie o creștere accentuată a extremităților (nas, mâini etc.).

Gravitatea bolii este determinată de următoarele tulburări sistemice:

- Cardiovasculare (hipertrofie cardiacă, sindrom hiperkinetic, afectarea ventriculului stâng, disfuncție diastolică, hipertensiune arterială, patologie coronară)
- Metabolice (diabet)
- Articulare (artropatie hipertrofică prin creșterea cartilajelor și a țesutului sinovial, sindrom de tunel carpian)
- Hiperhidroză
- Sindromul apneei în somn
- Polipoza colonului la 30% din bolnavii cu acromegalie

Aceste tulburări pot fi prevenite în condițiile instituirii precoce a unui tratament eficient.

Rata mortalității la pacienții cu acromegalie se menține ridicată, fiind de 2 - 4 ori mai mare comparativ cu populația generală și se datorează în special complicațiilor cardiovasculare. Terapia ce normalizează nivelul IGF-I (principalul marker biologic monitorizat în acromegalie) reduce riscul apariției acestor complicații, rata mortalității scăzând la un nivel comparabil cu cea din populația generală.

Tratamentul acromegaliei constă în:

- Chirurgie hipofizară - tratament de primă intenție - are o rată de curabilitate a bolii de sub 50% în cazul macroadenoamelor hipofizare, și 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 și al nivelurilor de GH și IGF1 la circa 70% din pacienți
  - Agoniști dopaminergici (cabergolină/bromocriptină) controlează boala la mai puțin de 15% din pacienți
  - Antagoniști ai hormonului de creștere uman, grup reprezentat de Pegvisomant (**Somavert**). Acesta este un analog al hormonului de creștere uman, modificat genetic pentru a fi blocant al receptorilor hormonului de creștere, inhibând astfel acțiunea acestuia. Studiile clinice au evidențiat o eficiență remarcabilă la 97% din pacienții tratați pe o perioadă de 12 luni sau mai mult, nivelurile de IGF-1 atingând valori normale, în condiții bune de siguranță și tolerabilitate
- Radioterapia, considerată în prezent a treia treaptă terapeutică în acromegalie (AAACE Guidelines, anexa 1), are o rată de curabilitate a bolii de circa 30% la 10 ani, cu prețul unor efecte secundare notabile: panhipopituitarism la 50% din cazuri, apariția unor tumori cerebrale secundare, arterită cerebrală radică, leziuni ale nervilor cranieni.

### **I. CRITERIILE DE INCLUDERE A PACIENȚILOR ÎN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU PEGVISOMANT (SOMAVERT):**

1. Pacienții cu acromegalie în evoluție care au fost incluși în programul CNAS de tratament cu analogi de somatostatină (conform protocolului CNAS pentru tratamentul cu Lanreotide) și nu au îndeplinit criteriile de eficiență a tratamentului (conform aceluiași protocol) în terapie simplă sau combinată cu analogi de somatostatină și cabergolină.

2. Pacienții cu acromegalie în evoluție care nu au tolerat tratamentul cu analogi de somatostatină (în cadrul și conform aceluiași Protocol CNAS)

Acești pacienți pot beneficia de tratament cu pegvisomant pe o perioadă de maxim 5 ani, dar fără a depăși 10 ani de la terminarea radioterapiei.

Criteriul de iradiere hipofizară nu se impune pacienților tineri operați de vârstă fertilă, fără insuficiență gonadotropă post operatorie, la care radioterapia ar putea induce infertilitate (vezi punctul C Criterii de includere în tratamentul cu Lanreotide).

**Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea 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 susține dg. de acromegalie activă. O valoare normală a IGF1, în condițiile 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 pacienții 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 puțin 2 probe.

d) Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau MRI, pentru localizare: intraselară/cu expansiune extraselară, dimensiuni: diametre maxime - cranial, transversal.

N.B.

Absența restului tumoral la ex. CT postoperator în condițiile criteriilor a. b. și c. prezente, nu exclude eligibilitatea la tratament.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicațiilor (susținute prin documente anexate), a terapiei urmate și a contraindicațiilor terapeutice (susținute prin documente anexate).

**Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru inițierea tratamentului cu lanreotide:**

- Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată (la pacienții 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 bărbați);

- Ex. Oftalmologie: ex. FO, câmp vizual.

**II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL CNAS A TRATAMENTULUI CU PEGVISOMANT (SOMAVERT)**

Pacienți eligibili vor fi prioritizați în funcție de vârstă, având prioritate cei tineri și de prezența a cel puțin una din complicațiile specifice acromegaliei (cardiovasculare, respiratorii, metabolice, endocrine) documentate prin:

a) Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată, profil lipidic, fosfatemie, transaminaze, - **criterii pentru complicațiile metabolice.**

b) Consult cardiologic clinic, echocardiografie și EKG - **criterii pentru complicațiile cardiovasculare.**

c) Analize hormonale pentru insuficiență adenohipofizară și a glandelor endocrine hipofizo-dependente: LH și FSH seric, cortizol, TSH și T4 liber, testosteron/estradiol - **criterii de complicații endocrine;**

d) Examen oftalmologic: câmp vizual (campimetrie computerizată) și acuitate vizuală - **criterii pentru complicațiile neurooftalmice;**

e) Polisomnografie cu și fără respirație sub presiune (CPAP) - **criterii pentru depistarea și tratarea apneei de somn;**

f) Colonscopie **criteriu pentru depistarea și tratarea polipilor coloniei cu potențial malign.**

## **SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU ACROMEGALIE ÎN TRATAMENT CU PEGVISOMANT (SOMAVERT)**

Terapia cu **pegvisomant** se administrează pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu **Somavert**. **Pegvisomant** va fi păstrat ca tratament asociat până la constatarea eficienței 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 funcție de concentrația serică de IGF-I. Concentrația serică a IGF-I trebuie măsurată la fiecare 4 - 6 săptămâni, iar ajustările necesare trebuie făcute prin creșterea cu câte 5 mg/zi, pentru a aduce și menține concentrația serică de IGF-I în limitele normale pentru vârsta și sexul pacientului și pentru menținerea unui răspuns terapeutic optim.

Doza maximă nu trebuie să depășească 30 mg/zi.

### **III. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU PEGVISOMANT (SOMAVERT)**

**Evaluarea rezultatului terapeutic și decizia de a continua sau opri acest tratament se va face după criteriile Consensului de diagnostic al acromegaliei evolutive. În acest scop, pacienții vor fi îndrumați 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 creșterea dozei de Somavert cu câte 5 mg/zi, în paliere lunare, pentru a menține concentrația serică de IGF-I în limitele normale pentru vârsta și sexul pacientului și pentru menținerea unui răspuns terapeutic optim.

b) Determinări ale transaminazelor (AST, ALT), criteriu de excludere din tratament.

#### **B. La fiecare 6 luni:**

a) Imagistica - rezonanță magnetică nucleară sau tomografie computerizată hipofizară, pentru supravegherea volumului tumoral;

b) IGF<sub>1</sub> (insulin-like growth factor 1) - criteriu de eficiență

c) Examen oftalmologic: câmp vizual (campimetrie computerizată) și acuitate vizuală pentru supravegherea complicațiilor neurooftalmice

c) Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată, profil lipidic, ALT, AST, uree, creatinină, fosfatemie, pentru complicațiile metabolice.

#### **C. Anual, în plus față de investigațiile de la punctul B:**

a) Analize hormonale pentru funcția adenohipofizară și a glandelor endocrine hipofizodependente: LH și FSH seric, cortizol, TSH și T<sub>4</sub> liber, testosteron/estradiol

b) Consult cardiologic clinic, EKG, opțional echocardiografie pentru complicațiile de cardiomiopatie

#### **D. La 3 - 5 ani, în plus față de evaluările anuale:**

a) Colonoscopie pentru depistarea și tratarea polipilor/cancerului de colon

b) Polisomnografie pentru depistarea și tratarea apneei de somn

### **IV. CRITERIILE DE EXCLUDERE A PACIENȚILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU PEGVISOMANT (SOMAVERT)**

1. Creșterea volumului tumoral hipofizar +/- apariția complicațiilor oftalmologice/neurologice

2. Creșterea titrului transaminazelor la peste 3 ori valoarea maximă a normalului

3. Ineficiența terapeutică

4. Lipsa de complianță a pacientului/personalului medical la monitorizarea tratamentului.

5. Pacienți cu acromegalie și care nu au dovezi ale ineficacității terapiei combinate cu analogi de somatostatină și cabergolină în doze de minim 4 mg/săptămână, cel puțin 3 luni.

## ASPECTE ORGANIZATORICE INSTITUȚIONALE

### Personal

Selectarea bolnavilor tratați cu Pegvisomant aparține medicului curant specialist endocrinolog, care are și responsabilitatea urmăririi și controlării curei, având permisiunea de a ajusta doza terapeutică în funcție de evaluările lunare. Medicul specialist endocrinolog are obligația de a înștiința CNAS și CJAS de modificările dozelor prescrise în urma evaluărilor. Efectuarea tratamentului se face în ambulator, sub supravegherea medicului de familie.

**Fișa pacientului** este documentul care ilustrează toate acțiunile întreprinse în cadrul tratamentului cu Pegvisomant. Aceasta este întocmită de către medicul curant specialist endocrinolog care va înregistra datele specifice de evaluare a eficacității tratamentului.

Medicul curant specialist endocrinolog completează fișa pacientului în două exemplare, după care înmânează un exemplar către Comisia de Specialitate CNAS prin intermediul CJAS județene din raza administrativ teritorială în care își are domiciliul pacientul. Medicul curant este direct răspunzător de corectitudinea datelor înscrise. Inițierea și monitorizarea tratamentului aprobat reprezintă sarcina sa exclusivă.

Comisia de specialitate a CNAS analizează fișa pacientului și comunică decizia trimițând câte un exemplar din recomandarea aprobată către CJAS care are obligația de a o transmite atât pacientului cât și medicului specialist endocrinolog curant. Aprobarea dosarului asigură începerea curei și 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 stabilește doza și modul de administrare al medicamentului. Inițierea tratamentului care va fi prescris sub formă de rețetă fără contribuție personală, se va face exclusiv de medicul specialist endocrinolog. Doar la inițierea tratamentului pacientul sau reprezentantul legal al acestuia se va prezenta la CJAS sau CASMB, în vederea comunicării numelor farmaciilor care vor onora prescripția 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 și comisiei CNAS.

Prin complicațiile redutabile pe care le produce, această boală afectează semnificativ speranța de viață și calitatea vieții bolnavilor de acromegalie. Tratamentul cu **Somavert** (pegvisomant) în acromegalie, în regim de gratuitate, ar putea înlesni accesul pacienților la medicație și ar reprezenta o soluție terapeutică eficientă pentru acest grup restrâns de bolnavi.

Acestea sunt motivele pentru care susținem introducerea **Somavert** (pegvisomant) în regim de gratuitate, cu consecințe și asupra îmbunătățirii actului medical în acest domeniu, element pe care îl considerăm esențial în condițiile actuale ale stării de sănătate a populației.

### #M4

#### **DCI: IMUNOGLOBULINA NORMALĂ PENTRU ADMINISTRARE INTRAVASCULARĂ**

##### ***I. Utilizare în condiții de spitalizare de scurtă durată într-o secție de neurologie***

##### ***Indicații***

- *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 pacienții cu efecte adverse sau fără beneficiu din partea terapiei cu corticosteroizi*

- *Tratamentul pacienților cu miastenia gravis rapid progresivă, pentru echilibrare înainte de timectomie*

- *Tratamentul afecțiunilor paraneoplazice ale sistemului nervos central și al encefalitei Rasmussen*

*Doza: 1 - 2 g/kg corp/cură*

*Durata curei: 2 - 5 zile*

Repetiția curelor la 4 - 6 săptămâni

## II. Utilizare în condiții de spitalizare în secția de neurologie sau terapie intensivă neurologică

### Indicații

- 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

#### Indicații

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic și infecție virală cu virusul hepatitei C, cu replicare activă (titruri > 100 ARN VHC copii/mL), cu eRFG > 50 mL/min.

#### Tratament

#### Ținta

Reducerea titrului sau titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedetectabil.

#### Doze

Ribavirinum, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

Stadiul BCR	Ribavirinum
1 - 2 (eRFG > 60 mL/min)	800 - 1200 mg în două doze
3 - 4 (eRFG 15 - 59 mL/min)	400 - 800 mg (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 oprește terapia anti-virală.

#### Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală la 3 luni (titru copii ARN VHC)

#### Prescriptori

Medici specialiști nefrologi, cu aprobarea comisiilor CAS.

### DCI: PEGINTERFERONUM ALFA 2B

#### Indicații

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic și infecție cu virusul hepatitei C cu replicare activă [(titruri > 100 ARN VHC copii/mL)] sau virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv și > 10<sup>4</sup> copii VHB ADN/mL].

#### Tratament



### **Ținta**

Reducerea titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedetectabil, sau reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

### **Doze**

Peginterferonum alfa 2b, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

<b>Stadiul BCR</b>	<b>Peginterferonum alfa 2b</b>
1 - 2 (eRFG > 60 mL/min)	1,5 mcg/kg - săpt., s.c.
3 - 4 (eRFG 15 - 59 mL/min)	1 mcg/kg - săpt., s.c.
5 (eRFG < 15 mL/min)	1 mcg/kg - săpt., s.c.

În infecția 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 oprește terapia anti-virală.

În infecția 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 oprește 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) inițial la 4 luni (titru copii AdN VHB), apoi la 6 luni.

### **Prescriptori**

Medici specialiști nefrologi, cu aprobarea comisiilor CAS.

## **DCI: PEGINTERFERONUM ALFA 2A**

### **Indicații**

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune] confirmate anatomo-patologic și infecție cu virusul hepatitei C cu replicare activă [(titruri > 100 ARN VHC copii/mL)] sau virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv și > 10<sup>4</sup> copii VHB ADN/mL].

### **Tratament**

### **Ținta**

Reducerea titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedetectabil, sau reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

### **Doze**

Peginterferonum alfa 2a, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

<b>Stadiul BCR</b>	<b>Doza Peginterferonum alfa 2a</b>
1 - 2 (eRFG > 60 mL/min)	180 mcg/săpt., s.c.
3 - 4 (eRFG 15 - 59 mL/min)	135 mcg/săpt., s.c.
5 (eRFG < 15 mL/min)	135 mcg/kg - săpt., s.c.

În infecția 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 oprește terapia anti-virală.

În infecția 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 oprește 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) inițial la 4 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni.

### Prescriptori

Medici specialiști nefrologi, cu aprobarea comisiilor CAS.

### DCI: LAMIVUDINUM

#### Indicații

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomopatologic și infecție virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHbe pozitiv și  $> 10^4$  copii VHB ADN/mL].

#### Tratament

#### Ținta

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

#### Doze

Lamivudinum, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

	eRFG (mL/min)				
	$\geq 50$	30 - 50	10 - 29	$< 10$	HD
Lamivudina	100 mg p.o. la 24 ore	100 mg inițial, apoi 50 mg, p.o. la 24 ore	100 mg inițial, apoi 25 mg, p.o. la 24 ore	35 mg inițial, apoi 15 mg, p.o. la 24 ore	35 mg inițial, apoi 10 mg, p.o. 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 și nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitorizare la 6 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

### Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală inițial la 4 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni. Apariția rezistenței impune utilizarea altui anti-viral (adefovirum, entecavirum).

### Prescriptori

Medici specialiști nefrologi, cu aprobarea comisiilor CAS.

### DCI: INTERFERONUM ALFA 2B

#### Indicații

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic și infecție cu virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv și  $> 10^4$  copii VHB ADN/mL].

## **Tratament**

### **Ținta**

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

### **Doze**

Interferonum alfa 2b, în doză de 35 milioane unități/săptămână.

În infecția 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 oprește terapia anti-virală.

### **Monitorizare**

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) inițial la 4 luni (titru copii ARN VHB), apoi la 6 luni.

### **Prescriptori**

Medici specialiști nefrologi, cu aprobarea comisiilor CAS.

## **DCI: INTERFERONUM ALFA 2A**

### **Indicații**

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic și infecție cu virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv și  $> 10^4$  copii VHB ADN/mL].

## **Tratament**

### **Ținta**

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

### **Doze**

Interferonum alfa (2a, 2b), în doză de 4.5 milioane unități x 3/săptămână.

În infecția 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 oprește terapia anti-virală.

### **Monitorizare**

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) inițial la 4 luni (titru copii ARN VHB), apoi la 6 luni.

### **Prescriptori**

Medici specialiști nefrologi, cu aprobarea comisiilor CAS.

## **DCI: ENTECAVIRUM**

### **Indicații**

Pacienții cu nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomopatologic și infecție virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHbe pozitiv și  $> 10^4$  copii VHB ADN/mL].

## **Tratament**

### **Ținta**

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

## Doze

Entecavirum, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

	eRFG (mL/min)				
	>/= 50	30 - 50	10 - 29	< 10	HD
Entecavirum	0.5 mg p.o. la 24 ore	0.25 mg p.o. la 24 ore	0.15 mg p.o. la 24 ore	0.05 mg p.o. la 24 ore	Administrare după HD
Entecavirum (la non-responsivi la lamivudina)	1 mg p.o. la 24 ore	0.5 mg p.o. la 24 ore	0.3 mg p.o. la 24 ore	0.1 mg p.o. la 24 ore	Administrare după HD

După 4 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni la cei AgHBe pozitiv și nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitorizare la 6 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

## Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală inițial la 4 luni (titru copii ARN VHB), apoi la 6 luni. Apariția rezistenței impune utilizarea altui anti-viral (adefovirum dipivoxilum).

## Prescriptori

Medici specialiști nefrologi, cu aprobarea comisiilor CNAS.

## DCI: ADEFOVIRUM DIPIVOXILUM

### Indicații

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomopatologic și infecție virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHbe pozitiv și > 10<sup>4</sup> copii VHB ADN/mL].

## Tratament

### Ținta

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

## Doze

Adefovirum dipivoxilum, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

	eRFG (mL/min)				
	>/= 50	30 - 50	10 - 29	< 10	HD
Adefovir	10 mg p.o. la 24 ore	10 mg p.o. la 48 ore	10 mg p.o. la 72 ore	?	10 mg p.o. la 7 zile

După 3 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni la cei AgHBe pozitiv și nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitorizare la 6 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

## Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală inițial la 3 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni. Apariția rezistenței impune utilizarea altui anti-viral (entecavirum).

## Prescriptori

Medici specialiști nefrologi, cu aprobarea comisiilor CNAS.

## DCI: CASPOFUNGINUM

### Indicații

- 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 comorbidități	—  1   _
2) Vârstnic cu comorbidități	—  2   _
3) Pacient imunodeprimat:	—  3   _
- AIDS	
- BPOC	
- Cancer	
- BMT	

## Tratament

### Schema de tratament:

Se inițiază tratamentul cu Caspofungin și 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

### Indicații

- sepsis cu scor Carmeli 2 sau 3
- neutropenia febrilă

## Evaluarea riscului - Carmeli

- A. Contactul cu sectorul sanitar:

- |  |                   |
|--|-------------------|
| 1) Fără contact                            | —<br>  1  <br>  — |
| 2) Contact fără proceduri invazive         | —<br>  2  <br>  — |
| 3) Contacte repetate cu proceduri invazive | —<br>  3  <br>  — |

- B. Tratament AB:

- |                         |                   |
|-------------------------|-------------------|
| 1) Fără AB              | —<br>  1  <br>  — |
| 2) Cu AB în antecedente | —<br>  2  <br>  — |

- C. Caracteristicile pacientului:

- |                               |                   |
|-------------------------------|-------------------|
| 1) Tânăr - fără comorbidități | —<br>  1  <br>  — |
| 2) Vârstnic cu comorbidități  | —<br>  2  <br>  — |
| 3) Pacient imunodeprimat:     | —<br>  3  <br>  — |

- AIDS
- BPOC
- Cancer
- BMT

—  
| sau 3 |  
| — |

## **Tratament**

### **Schema de tratament:**

Se inițiază tratamentul cu voriconazol și 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 și infecții severe cu alte mucegaiuri. În infecțiile severe cu Candida spp.: 3 mg/Kgc x 2/zi.

- oral (comprimate și 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**

### **Indicațiile tratamentului imunosupresor în scleroza multiplă:**

- forma secundar progresivă a SM
- în cazul eșecului tratamentului imunomodulator

**MITOXANTRONUM (NOVANTRONE)** este în prezent singurul imunosupresor demonstrat și înregistrat oficial de către FDA în S.U.A. (și de către alte autorități naționale, inclusiv de către ANM din România) ca modificador al evoluției SM

### **Efectele dovedite ale produsului:**

- scade frecvența puseelor și/sau invaliditatea clinică
- ameliorează aspectul IRM al leziunilor în formele foarte active de SM recurentă, SM secundar progresivă și SM progresiv-recurentă,

dar,

- cu riscul reacțiilor adverse importante
  - hematologice
  - cardiotoxicitate severă

(În general însă, dacă indicația terapeutică și evaluarea clinică și biologică sunt riguros realizate, MITOXANTRONUM este un medicament bine tolerat)

Doza:

- 12 mg/mp suprafață corporală i.v. o dată la 3 luni
- o doză maximă cumulativă de 140 mg/mp suprafață corporală
- în total 8 - 12 doze în 2 - 3 ani

### **(sub monitorizarea atentă a funcției cardiace, HLG și funcției hepatice)**

Alte tratamente imunosupresoare nu au demonstrat, până în prezent, prin studii controlate, eficacitatea în sensul modificării favorabile a evoluției S.M. De aceea ele pot fi folosite doar în cazuri individuale în care medicul curant își asumă responsabilitatea indicației și a supravegherii siguranței și eficacității 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 indicația înregistrată doar pentru unele dintre medicamente).
- **sindromul clinic izolat (CIS)** cu modificări IRM caracteristice de SM (ceea ce presupune excluderea altor afecțiuni care se pot manifesta asemănător clinic și imagistic)

### **Contraindicații 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 evoluție
- intoleranța la unul dintre medicamentele imunomodulatoare
- alte afecțiuni: afecțiuni hematologice grave, afecțiuni hepatice grave, neoplazii

**Eșecul terapeutic la o formă de tratament imunomodulator este definit când sub tratament un pacient face 2 sau 3 recăderi în 6 luni sau cel puțin 4 recăderi într-un an.**

Urmărirea evoluției sub tratament a pacienților cu S.M. aflați sub o formă de tratament imunomodulator este recomandabil a se face prin:

- examen clinic o dată la 3 luni (sau ori de câte ori evoluția clinică o impune)
- evaluarea scorului EDSS anual (sau ori de câte ori evoluția clinică o impune)
- evidența anuală a numărului de recăderi clinice
- examen IRM cerebral anual (cel puțin în primii 2 ani de tratament, apoi doar atunci când există argumente medicale care să justifice indicația)

### **Eșecul tratamentului imunomodulator constă în:**

- prezența a 4 sau mai multe pusee pe an (v. definiția de mai sus a eșecului terapeutic)
- progresia continuă a bolii
- reacții adverse severe

### **În aceste condiții 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 inițierea cu doza de 22 micrograme și ulterior continuarea cu 44 micrograme)
- **interferon beta 1a (AVONEX)** cu administrare i.m. o doză/săptămână (doză de 30 micrograme per doză)
- **interferon beta 1b (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)

#### **INDICAȚII ALE TRATAMENTULUI IMUNOMODULATOR:**

##### **1. Sindromul clinic izolat:**

- **BETAFERON** sau **AVONEX** în raport cu complianța pacientului

##### **2. SM forma clinic definită cu recăderi și remisiuni cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0 - 5.5**

- oricare dintre cele 4 preparate de mai sus, în funcție de complianța pacientului și dinamica bolii
- în cazul interferonului beta 1a, dacă pacientul până la inițierea 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 și mai frecvente, respectiv **REBIF** sau **BETAFERON**

**3. În forma secundar progresivă cu scor EDSS de până la 6.5**, singurul preparat înregistrat și aprobat este produsul interferon beta 1b (**BETAFERON**)

**4. În formele progresive cu recăderi** este indicat și preparatul **REBIF** (interferon beta 1a 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 responsivității sau la pacienții cu forme severe de la început, NU raportat la scorul EDSS ci la dinamica bolii (adică cel puțin 2 sau mai multe pusee care produc invaliditate într-un an și cu una sau mai multe leziuni hipercaptante de gadolinium la IRM craniană sau o creștere semnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu o IRM craniană recentă) - în concordanță cu criteriile EMEA.

##### **Mod de administrare:**

- 300 mg în piv la interval de 4 săptămâni

##### **Precauții și contraindicații:**

- excluderea leucoencefalopatiei multifocale progresive
- excluderea altor infecții produse de germeni condiționat patogeni
- hipersensibilitatea la **NATALIZUMAB**
- tratament anterior sau simultan cu alte imunosupresoare
- boli hepatice preexistente
- sarcina și alăptarea

Pe durata tratamentului pacientului trebuie monitorizat clinic, biologic și imagistic pentru depistarea precoce a reacțiilor adverse grave:

- leucoencefalopatie multifocală progresivă
- infecții în special cu germeni condiționat patogeni
- insuficiență hepatică
- reacții de hipersensibilitate

În oricare dintre aceste situații tratamentul trebuie întrerupt de urgență

#### **DCI: FULVESTRANTUM**

##### **Definiția afecțiunii:**

—  
|\_| Cancer mamar avansat



## Stadializarea afecțiunii:

Stadiul avansat loco-regional sau metastazat (stadiile III și IV)

## I. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

vârstă, sex: femei în post-menopauză;

parametrii clinico-paraclinici:

- tumori cu receptori pentru estrogeni prezenți;
- cancer mamar avansat loco-regional sau metastazat, în caz de recidivă survenită în timpul sau după terapia antiestrogenică adjuvantă sau în caz de evoluție sub tratament cu un antiestrogenic.

## II. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

doza: 250 mg administrată la intervale de 1 lună, intramuscular lent, în mușchiul fesier;

scăderea dozelor: NU ESTE APLICABIL;

perioada de tratament: până la progresia bolii.

## III. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și 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:

Reacții adverse: nu este cazul, dar criteriu de excludere poate fi oricare dintre următoarele contraindicații pentru fulvestrant:

Contraindicații:

- paciente cu hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- pe perioada sarcinii și alăptării;
- în caz de insuficiență hepatică severă.

Co-morbidități: insuficiență hepatică severă.

Non-compliant nu este aplicabil

#### **IV. Reluare tratament (condiții) - NU ESTE APLICABIL**

#### **V. Prescriptori: medici specialiști oncologie medicală**

### **DCI: BEVACIZUMABUM**

#### **I. Definiția afecțiunii:** cancer mamar

#### **II. Stadializarea afecțiunii:** metastatic

#### **III. Criterii de includere:**

- Cancer mamar documentat citologic/histopatologic
- Stadiu metastatic documentat imagistic
- Vârsta > 18 ani

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

- Schema terapeutică recomandată: paclitaxel + bevacizumab, tratament de prima linie
- 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.
- Paclitaxel: 175 mg/mp la 3 săptămâni sau 80 mg/mp/săptămână

#### **V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și 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 și în timpul tratamentului. Tratamentul trebuie întrerupt definitiv la pacienții la care apare proteinurie de grad 4 (sindrom nefrotic).

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

- intervenție chirurgicală majoră în ultimele 28 de zile
- metastaze cerebrale

Tratamentul se oprește în caz de progresie a bolii sau instalare de efecte secundare severe:

- perforație gastro-intestinală
- fistulă TE (traheoesofagiană) sau orice fistulă de grad 4
- evenimente tromboembolice arteriale
- embolism pulmonar, care pune în pericol viața (Gradul 4), iar pacienții cu embolism pulmonar de Grad <= 3 trebuie atent monitorizați.

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

#### **VIII. Prescriptori:** medici specialiști oncologie medicală.

#### **I. Definiția afecțiunii**

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

#### **II. Stadializarea afecțiunii**

- NSCLC avansat inoperabil, metastatic sau recurent

#### **III. Criterii de includere:**

- NSCLC avansat inoperabil, metastatic sau recurent.
- Vârsta > 18 ani, status de performanță ECOG 0-1.
- Altă histologie decât cea cu celule scuamoase.

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

#### **IV. Tratament (doze, condițiile 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:**

- Pacienții vor fi urmăriți 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 substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Hipersensibilitate la medicamentele obținute pe celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO) sau la alți anticorpi recombinanți umani sau umanizați.
- Terapie anticoagulantă recentă (INR > 1.5)
- Istoric de hemoptizie (>= 1/2 lingurița de sânge roșu per episod)
- Boala cardiovasculară semnificativă clinic.
- Metastaze cerebrale netratate.

#### **VII. Prescriptori: medici specialiști oncologie medicală**

##### **I. Definiția afecțiunii**

- cancer colorectal

##### **II. Stadiul afecțiunii**

- stadiul metastatic

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

- pacienți netratați anterior pentru stadiul metastatic;
- vârstă > 18 ani
- funcție hepatică, renală și cardiovasculară în limite normale

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

- 5 mg/kgc, la două săptămâni sau 7,5 mg/kgc, la 3 săptămâni, în combinație 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, reacții adverse specifice citostaticelor)

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

- tensiunea arterială (înainte și după fiecare administrare, + zilnic)
- proteinuria (înainte și după fiecare administrare);
- funcția hepatică (lunar);
- investigații imagistice: eco, CT la 2 - 3 luni sau în funcție de semnele clinice de evoluție.

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

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

**Co-morbidități:** 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 (condiții) -**

- tratamentul cu bevacizumab trebuie întrerupt temporar în cazul **a)** apariției 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 intervenția chirurgicală.

### **VIII. Prescriptori**

- medici specialiști oncologie medicală.

### **I. Definiția afecțiunii**

- cancer renal

### **II. Stadializarea afecțiunii**

- stadiul metastatic

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

- pacienți netratați anterior pentru stadiul metastatic;
- risc scăzut sau mediu (criterii Motzer);
- vârstă > 18 ani;
- funcție hepatică, renală și cardiovasculară în limite normale.

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

- 10 mg/kgc, q2w, în combinație 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, reacții adverse specifice interferon-alfa).

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

- tensiunea arterială (înainte și după fiecare administrare, + zilnic)
- proteinuria (înainte și după fiecare administrare);
- funcția hepatică (lunar);
- investigații imagistice: eco, CT la 2 - 3 luni sau în funcție de semnele clinice de evoluție

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

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

**Co-morbidități:** 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 (condiții) -**

- tratamentul cu bevacizumab trebuie întrerupt temporar în cazul **a)** apariției unei tromboze venoase
- a)** după remisiune, prin instituirea terapiei anticoagulante, tratamentul cu bevacizumab se poate relua monitorizându-se INR;

### **VIII. Prescriptori**

- medici specialiști oncologie medicală.

## **#M6**

### **DCI: IMATINIBUM**

## **1. PRESCRIEREA ȘI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ÎN PATOLOGIIILE HEMATOLOGICE**

### **I. INDICAȚII**

- Pacienți adulți și copii și adolescenți diagnosticați 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**
- Pacienți adulți și copii și adolescenți cu LGC Ph+ în fază cronică după eșecul tratamentului cu alfa-interferon sau în fază accelerată sau în criză blastică.
- Pacienți adulți și copii și adolescenți diagnosticați recent cu leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+), asociat cu chimioterapie. - **TERAPIE DE PRIMA LINIE**
- Pacienți adulți cu LLA Ph+ recidivantă sau refractară, în monoterapie
- Pacienți adulți cu boli mielodisplazice/mieloproliferative (MDS/MPD) asociate recombinărilor genei receptorului factorului de creștere derivat din trombocit (FCDP-R).
- Pacienți adulți cu sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) cu recombinație a FIP1L1-FCDP-Rα.

## **II. DOZE**

1. LMC faza cronică - **Imatinib 400 mg/zi**
2. LMC faza accelerată și 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) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) cu recombinație a FIP1L1-FCDP-Rα. - **Imatinib 100 mg/zi** ; O creștere a dozei de la 100 mg la 400 mg poate fi avută în vedere în absența reacțiilor adverse dacă evaluările demonstrează un răspuns insuficient la tratament.

## **III. MODALITĂȚI DE PRESCRIERE**

- Pentru pacienții nou diagnosticați tratamentul se inițiază cu oricare dintre medicamentele corespunzătoare DCI Imatinibum care au această indicație, medicul prezentând pacientului cea mai bună opțiune atât din punct de vedere medical, cât și financiar;
- În cazul inițierii tratamentului cu medicamente generice la pacienții nou diagnosticați, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul inițial;
- Aceste recomandări sunt valabile pentru toate indicațiile DCI Imatinibum, mai jos fiind individualizate în funcție de patologie.

### **Modalități de prescriere în funcție de patologie**

#### **LGC/LMC**

- se prescrie medicamentul inovator pentru pacienți adulți diagnosticați 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 (inițiere și continuare)
- se prescrie medicamentul inovator pentru pacienți adulți cu LGC Ph+ în fază cronică după eșecul tratamentului cu alfa-interferon sau în fază accelerate (inițiere și continuare)
- se prescrie medicamentul generic pentru celelalte cazuri, corespunzător indicațiilor din RCP, în acord cu recomandările anterioare.
- pentru pacienții pediatrici la care tratamentul a fost inițiat cu medicamentul inovator, se realizează switch-ul terapeutic cu medicamentele generice în acord cu recomandările anterioare.

#### **LLA**

- Pentru pacienții nou diagnosticați tratamentul se inițiază cu oricare dintre medicamentele corespunzătoare DCI Imatinibum care au această indicație, medicul prezentând pacientului cea mai bună opțiune atât din punct de vedere medical, cât și financiar;

- În cazul inițierii tratamentului cu medicamente generice la pacienții nou diagnosticați, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul inițial;

**Boli mielodisplazice/mieloproliferative (MDS/MPD) asociate recombinărilor genei receptorului factorului de creștere derivat din trombocit (FCDP-R)**

- Pentru pacienții nou diagnosticați tratamentul se inițiază cu oricare dintre medicamentele corespunzătoare DCI Imatinibum care au această indicație, medicul prezentând pacientului cea mai bună opțiune atât din punct de vedere medical, cât și financiar;

În cazul inițierii tratamentului cu medicamente generice la pacienții nou diagnosticați, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul inițial;

**Sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) cu recombinație a FIP1L1-FCDP-R $\alpha$**

- Pentru pacienții nou diagnosticați tratamentul se inițiază cu oricare dintre medicamentele corespunzătoare DCI Imatinibum care au această indicație, medicul prezentând pacientului cea mai bună opțiune atât din punct de vedere medical, cât și financiar;

- În cazul inițierii tratamentului cu medicamente generice la pacienții nou diagnosticați, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul inițial;

**Urmărire tratament - conduita terapeutică în funcție 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	/ Atenționare -	/ Eșec terapeutic -
/	/ Se continuă tratamentul	/ monitorizare atentă,	/ modificarea terapiei
/	/	/ unii pacienți pot	/ - terapie de linia
/	/	/ beneficia de	/ a II-a
/	/	/ schimbarea terapiei -	/
/	/	/ terapie de linia	/
/	/	/ a II-a	/
/	/	/	/
/ 3 luni	/ Ph+ $\leq$ 95%, sau BCR-	/	/ Ph+ > 95%, or BCR-ABL
/	/ ABL < 10%	/	/ > 10%
/	/	/	/
/ 6 luni	/ Ph+ $\leq$ 35%, or BCR-ABL	/ Ph+ 35% - 65%	/ Ph+ > 65%, or BCR-ABL
/	/ < 10%	/	/ > 10%
/	/	/	/
/ 12	/ Ph+ 0, or BCR-ABL $\leq$	/	/ Ph+ $\geq$ 1%, or BCR-
/ luni	/ 1%	/	/ ABL > 1%
/	/	/	/
/ Orice	/	/ Pierderea remisiunii	/ Pierderea răspunsului
/ moment	/	/ moleculare majore	/ hematologic complet,
/	/	/	/ pierderea remisiunii
/	/	/	/ citogenetice
/	/	/	/ complete, mutații
/	/	/	/

**IV. Prescriptori:** inițierea se face de către medicii din specialitățile 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 desemnați.

**2. PRESCRIEREA ȘI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ÎN TUMORILE SOLIDE**

**I. Indicații**

1. **Tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) maligne inoperabile și/sau metastatice cu Kit (CD 117) pozitiv.**

2. *Tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu risc semnificativ de recidivă în urma rezecției tumorilor GIST cu Kit (CD117) pozitiv. Pacienților cu risc mic sau foarte mic de recidivă nu trebuie să li se administreze tratament adjuvant.*

3. *Tratamentul pacienților adulți cu protuberanțe dermatofibrosarcomatoase (PDFS) inoperabile și pacienților adulți cu PDFS recidivante și/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 și/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 intervenției*
- *Vârsta peste 18 ani*
- *Indice de performanță ECOG 0-2*
- *Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță:*
  - *Hb > 9 g/dl, Le > 3000/mm<sup>3</sup>, N > 1500/mm<sup>3</sup>, Tr > 100000/mm<sup>3</sup>*
  - *Probe hepatice: bilirubina totală < 1,5 ori limita superioară a normalului (LSN), transaminaza (AST/SGOT, ALT/SGPT) și fosfataza alcalină < 3 ori LSN pentru pacienții fără metastaze hepatice; transaminaza (AST/SGOT și ALT/SGPT) și 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:**

- *Reacții adverse grave determinate de tratament, care fac imposibilă continuarea acestuia*
- *Boala progresivă*
- *Necomplianța 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 pacienții cu GIST sau dermatofibrosarcom protuberans, recidivate și/sau metastatice tratamentul a fost continuat până la progresia bolii*
- *Pentru tratamentul adjuvant al cazurilor de GIST operate cu risc de recidivă, durata tratamentului cu imatinib este de 36 luni.*

## **V. Monitorizarea răspunsului la tratament:**

• *Evaluarea eficacității va fi efectuată prin explorări imagistice la 3 luni. La majoritatea pacienților activitatea antitumorală se evidențiază prin scăderea dimensiunilor tumorii, dar la unii pacienți se pot observa doar modificări ale densității tumorale evidențiate prin tomografie computerizată (TC), sau aceste modificări pot precede o scădere întârziată a dimensiunilor tumorale. De aceea, atât dimensiunile tumorale cât și densitatea tumorală evidențiate prin TC, sau modificările persistente, evidențiate 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 și poate fi utilă în cazurile incerte.*

## **VI. Reluare tratament (condiții): N/A**

## **VII. Modalități de prescriere:**

• *Pentru pacienții nou diagnosticați tratamentul se inițiază cu oricare dintre medicamentele corespunzătoare DCI Imatinibum care au această indicație, medicul prezentând pacientului cea mai bună opțiune atât din punct de vedere medical, cât și financiar;*

• În cazul inițierii tratamentului cu medicamente generice la pacienții nou diagnosticați, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul inițial;

**VIII. Prescriptori:** inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

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

### **MONITORIZAREA EFICACITĂȚII, TOLERABILITĂȚII ȘI 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 și siguranță datorită unor caracteristici legate de indicele terapeutic și că la nivel internațional s-au raportat cazuri în care răspunsul terapeutic nu a fost menținut după switch-ul terapeutic, Agenția Națională a Medicamentului și Casa Națională de Asigurări de Sănătate dispun monitorizarea următoarelor aspecte:

- Menținerea răspunsului terapeutic în cazul tuturor indicațiilor DCI Imatinibum (răspunsul terapeutic, precum și modalitățile de monitorizare sunt definite pentru fiecare entitate clinică în cadrul prezentului protocol)

- Apariția efectelor adverse

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

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

## **#B**

### **DCI: BORTEZOMIBUM**

#### **1. Definiția afecțiunii**

**Mielomul Multiplu (MM)** este o hemopatie malignă, caracterizată prin proliferarea malignă a celulelor plasmatiche din măduva osoasă (celule mielomatoase), care produc o dereglare a funcției normale a măduvei osoase, distrugerea localizată a osului, secreția de proteină monoclonală (Proteina M) în sânge și/sau urină și afectare imunitară. Apar pseudotumori localizate (plasmocitoame) în măduva osoasă sau în țesuturile moi (extramedular). Este a doua hemopatie malignă ca frecvență (10%), după limfomul non-Hodgkin's, incidența ~ 21,500 pacienți/an (5.72 la 100,000 de locuitori) și prevalență ~ 70,000 pacienți în UE. Chimioterapia convențională nu a îmbunătățit în mod semnificativ coeficientul de remisie, durata de remisie, sau supraviețuirea globală în ultimii 15 ani.

#### **2. Stadializarea afecțiunii**

Determinarea stadiului MM este destinată să ofere date referitoare la prognostic și să pună la dispoziție un principiu de tratament. Sistemul Internațional de Determinare a Stadiului (ISS, International Staging System) împarte pacienții în trei grupe de prognostic bazate pe nivelele de microglobulină  $\beta_2$  și albumină în ser.

<b>Stadiu</b>	<b>Caracteristici</b>	<b>Supraviețuirea medie (luni)</b>
1	$\beta_2M < 3.5$ mg/L; albumină $\geq 3.5$ g/dL	62
2	$\beta_2M < 3.5$ mg/L; albumină $< 3.5$ g/dL; sau $\beta_2M 3.5 - 5.5$ mg/L	44



### 3. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

VELCADE(R) (bortezomib) este indicat ca monoterapie la pacienții cu mielom multiplu progresiv care au primit cel puțin un tratament anterior și care au fost deja supuși unui transplant de măduvă osoasă sau nu au indicație de transplant.

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

Tratamentul trebuie inițiat și administrat sub supravegherea unui medic calificat și cu experiență în utilizarea agenților chimioterapeutici. Doza de bortezomib recomandată la început este de  $1,3 \text{ mg/m}^2$  de suprafață corporală de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni (zilele 1, 4, 8 și 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 Velcade(R) trebuie să treacă cel puțin 72 de ore. Se recomandă ca pacienții cu un răspuns complet confirmat să primească 2 cicluri adiționale de VELCADE(R) după confirmare. Este de asemenea recomandat ca pacienții care răspund la tratament dar care nu obțin o remisiune completă să primească un total de 8 cicluri de terapie cu VELCADE(R).

### 4. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

În 1998, Subcomisia pentru Mielom a EBMT, CLWP, IBMTR și 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 și CREST) și III (APEX). În 2006, IMWG, a propus dezvoltarea și rafinarea criteriilor EBMT. Parametrii urmăriți sunt: nivelul seric al Proteinei M serice și urinare (electroforeza cu imunofixare), serum free light chains (FLC) pentru MM non-secretor, leziunile osoase prin imagistică, determinări cantitative imunoglobuline serice (IgA, IgG, IgM), plasmocitomul prin aspirat și biopsie osteomedulară.

#### 5. Criterii de excludere din tratament:

Nu este indicat tratamentul cu Velcade în cazul: Hipersensibilității la bortezomib, boron sau la oricare dintre excipienții și în cazul insuficienței hepatice severe.

#### 6. Reacții adverse

Infecții și infestări: foarte frecvente: herpes zoster, frecvente: pneumonie, bronșită, sinuzită, nazofaringită, herpes simplex. Tulburări hematologice și limfatice: foarte frecvente: neutropenie, trombocitopenie, anemie, frecvente: leucopenie, limfopenie. Tulburări ale sistemului nervos: foarte frecvente: neuropatie periferică, neuropatie senzorială periferică, parestezii, cefalee, frecvente: amețeli (excluzând vertijul), disgeuzie, agravarea neuropatiei periferice, polineuropatie, disestezie, hipoestezie, tremor. Tulburări gastro-intestinale: foarte frecvente: vărsături, diaree, greață, constipație, frecvente: dureri abdominale, stomatită, dispepsie, scaune moi, dureri la nivelul abdomenului superior, flatulență, distensie abdominală, sughiț, ulceratii bucale, dureri faringolaringiene, xerostomie. Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: foarte frecvente: erupții cutanate, frecvente: edeme periorbitale, urticarie, erupții cutanate pruriginoase, prurit, eritem, hipersudorație, piele uscată, eczemă.

### 7. Co-morbidități

Pacienții cu MM au patologia asociată caracteristica vârstnicului, comorbiditățile 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 apariția 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 reinițiat.

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

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

## #M6

### 11. Prescriptori

*Inițierea se face de către medicii din specialitățile 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 desemnați.*

## #M6

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

## #B

### DCI: **RITUXIMABUM**

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

Limfoamele indolente au o evoluție naturală blândă care se întinde pe mai mulți ani. În ciuda evoluției lor blânde, în momentul de față, 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 și imunohistochimic care permit încadrarea limfoproliferării în categoria malignităților, stabilirea tipului limfocitelor afectate (limfocite B CD20 pozitive, limfocite T) și forma de limfom (agresiv sau indolent). Se poate pune astfel și diagnosticul diferențial excluzându-se alte proliferații benigne sau maligne precum și alte cauze de adenopatii. De reținut, diagnosticul histopatologic și 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, funcția renală, funcția hepatică), imagistice (radiografie, ecografie, tomografie) permit completarea diagnosticului și stadializarea limfoamelor, adică stabilirea gradului 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 și de biologie celulară. Aceste teste sunt facultative.

#### 2. Indexul Prognostic Internațional

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

- Vârsta (sub sau **peste 60**)
- Stadiul (I și II versus **III și IV**)
- Absența sau **prezența limfoamelor localizate extraganglionar**
- Statusul de performanță (pacient capabil să desfășoare normal activitățile zilnice sau **pacient care are nevoie de ajutor ca să desfășoare activitățile zilnice**)
- LDH (lacticodehidrogenaza) serică (nivelul LDH normal sau **crescut**)

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

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

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

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

Indexul de prognostic permite medicului curant să întocmească un plan de tratament mai eficient decât dacă ar ține cont numai de stadializare și 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 eficiente, a căror administrare este uneori însoțită și de mai multe efecte secundare.

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

### 3. Tratament:

Chimioterapia cu ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină și 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 chimioterapia 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 pacienților în studii clinice (chimioterapie cu doze crescute, menținere cu rituximab etc.)\*2).

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

Mabthera(R) (rituximab) poate fi utilizat de asemenea în combinații, ca tratament de prima sau a doua linie și 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 suprafață 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 întreținere este de 375 mg/mp suprafață 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 și evaluare

### Diagnostic:

Biopsie ganglionară și/sau biopsie medulară pentru diagnosticul de limfom cu examen histopatologic și imunohistochimic (CD20)  
Teste suplimentare din sânge sau măduvă osoasă pentru a stabili tipul exact de limfom:  
Markerii celulari de suprafață  
Teste genetice (dacă sunt necesare)  
Explorări imagistice pentru stadializare

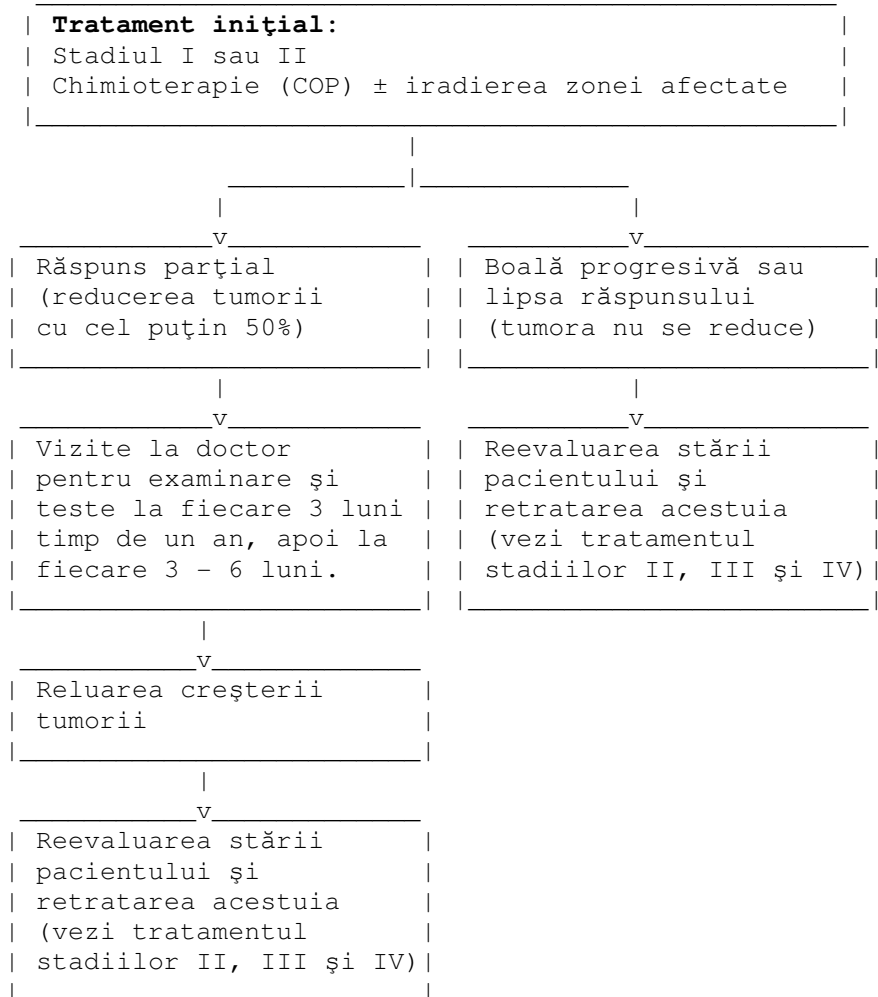
### Evaluare:

Examinare fizică în special a zonelor cu noduli limfatici, ficat și splină  
Verificare stare generală  
Întrebări despre febră și scădere în greutate  
Hemoleucogramă completă  
Teste de sânge pentru evaluarea funcției renale și hepatice, LDH serice, calciu seric și acid uric.  
Radiografie toracică sau CT  
CT abdomen și pelvis

### Facultativ:

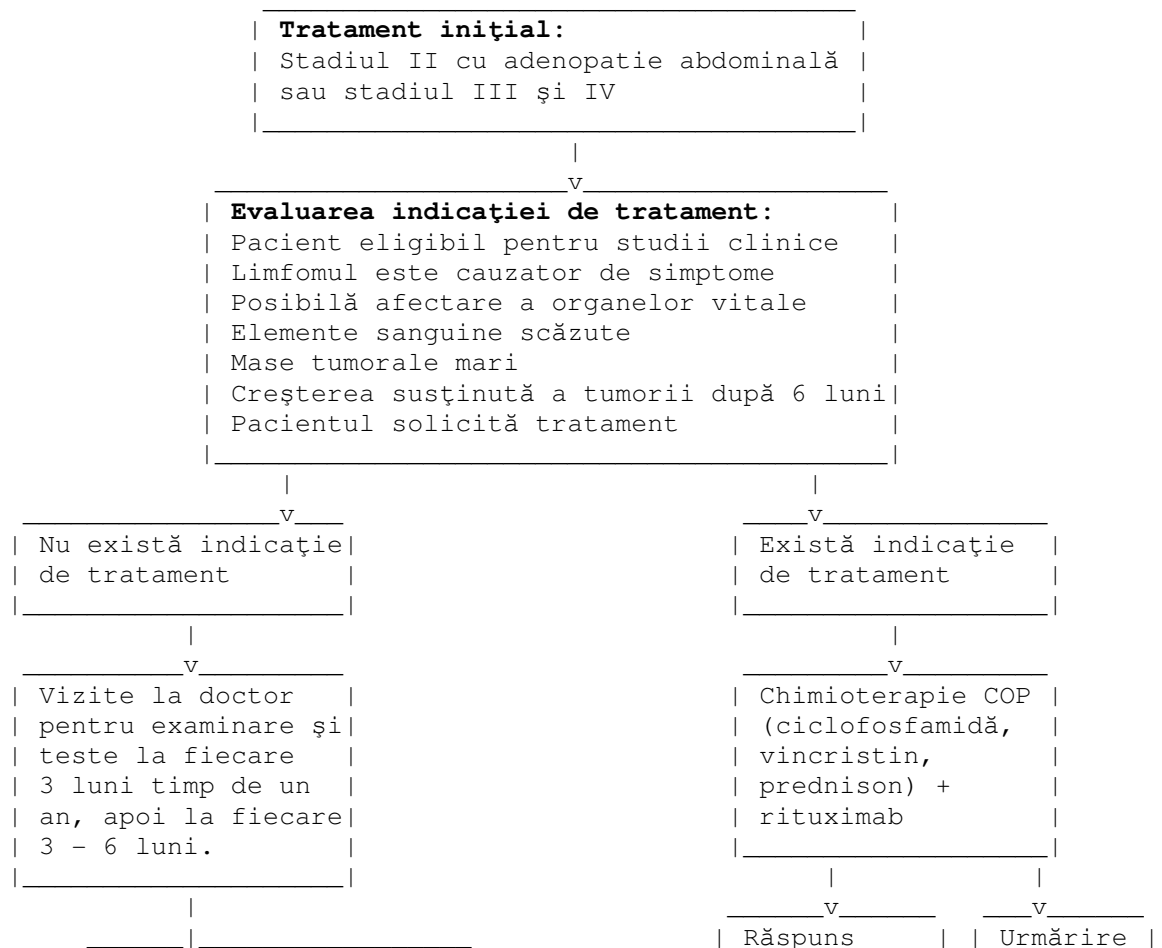
Aspirație medulară și biopsie  
CT gât  
Discuții despre efectele terapiei asupra fertilității  
Teste sanguine pentru determinarea beta-2-microglobulinei și a acidului uric  
Măsurarea imunoglobulinelor

## B1. Limfom folicular Protocol Terapie



## B1. Limfom folicular

### Protocol terapie



		parțial sau	în caz de
v	v	complet	recădere
Reluarea creșterii tumorii	Transformare în limfom difuz (biopsia poate fi utilă) - vezi protocolul de		
Tratament de linia a 2-a	tratament pentru limfomul difuz	Menținere cu rituximab	Tratament de linia a 2-a (R-COP)

## B2. Limfom difuz cu celule mari B

### Diagnostic și evaluare

#### Diagnostic:

Biopsie ganglionară și/sau biopsie medulară pentru diagnosticul de limfom cu examen histopatologic și imunohistochimic (CD20)  
 Teste suplimentare din sânge sau măduvă osoasă pentru a stabili tipul exact de limfom:  
 Markerii celulari de suprafață  
 Teste genetice (dacă sunt necesare)  
 Explorări imagistice pentru stadializare

#### Evaluare:

Examinare fizică în special a zonelor cu noduli limfatici, ficat și splină  
 Verificare stare generală  
 Întrebări despre febră și scădere în greutate  
 Hemoleucogramă completă  
 Teste de sânge pentru evaluarea funcției renale și hepatice, LDH serice, calciu seric și acid uric.  
 Radiografie toracică  
 CT torace, abdomen și pelvis  
 Aspiratie medulară și biopsie  
 Calcularea Indicelui de Prognostic Internațional (IPI)  
 Teste sanguine pentru determinarea beta-2-microglobulinei  
 Evaluarea funcției cardiace prin ecocardiografie

#### Facultativ:

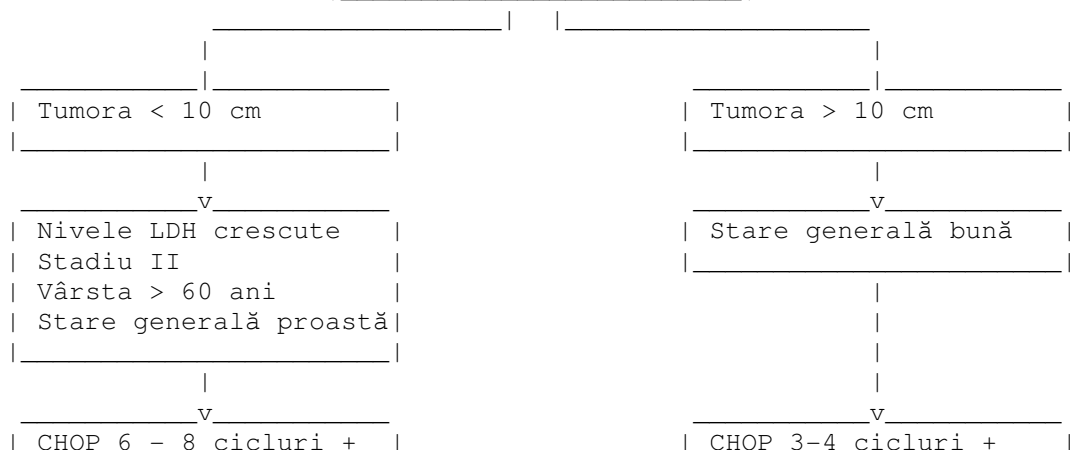
CT gât  
 CT sau RMN al capului  
 Discuții despre efectele terapiei asupra fertilității  
 Examen coprologic în caz de anemie  
 Teste HIV  
 Puncție rahidiană dacă limfomul este sinusal, testicular, spinal sau dacă testul HIV este pozitiv

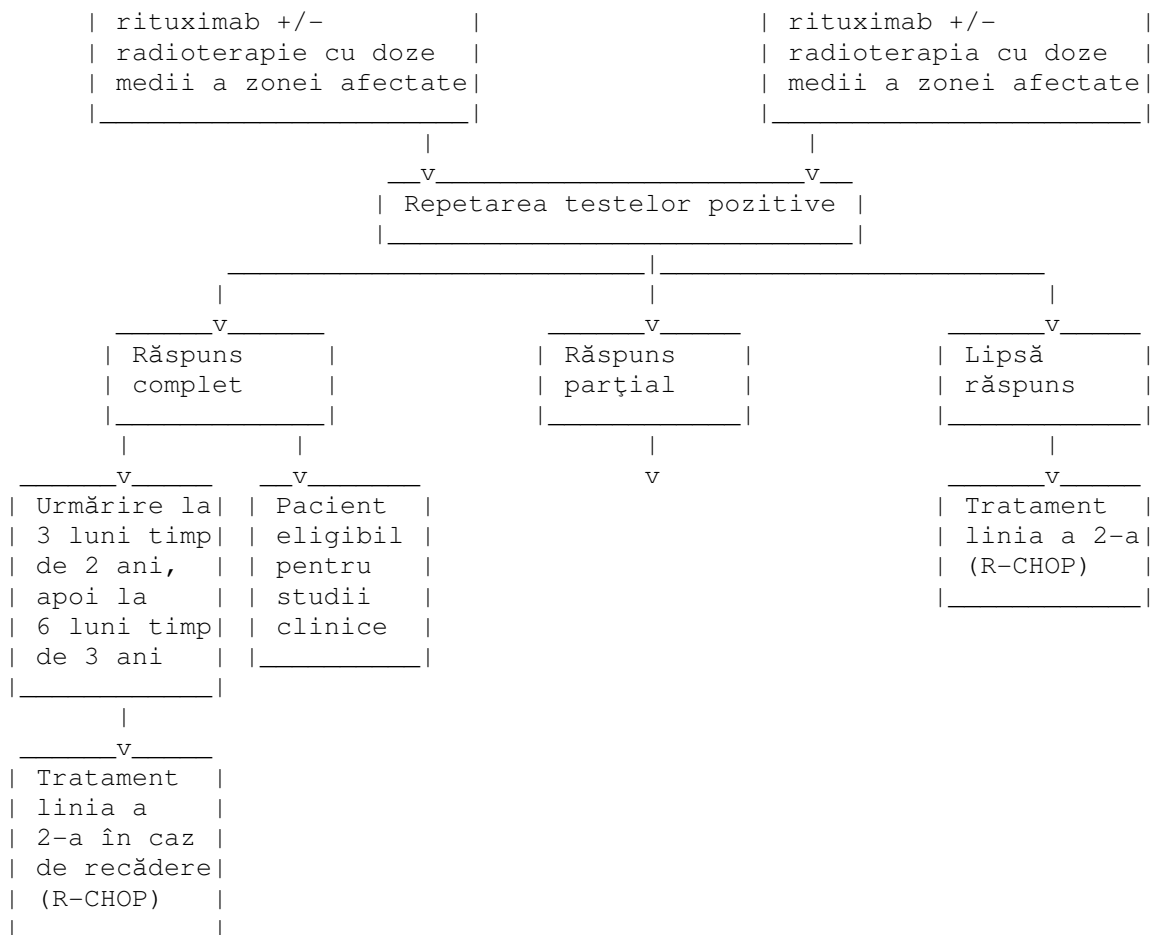
## B2. Limfom difuz cu celule mari B

### Protocol terapie

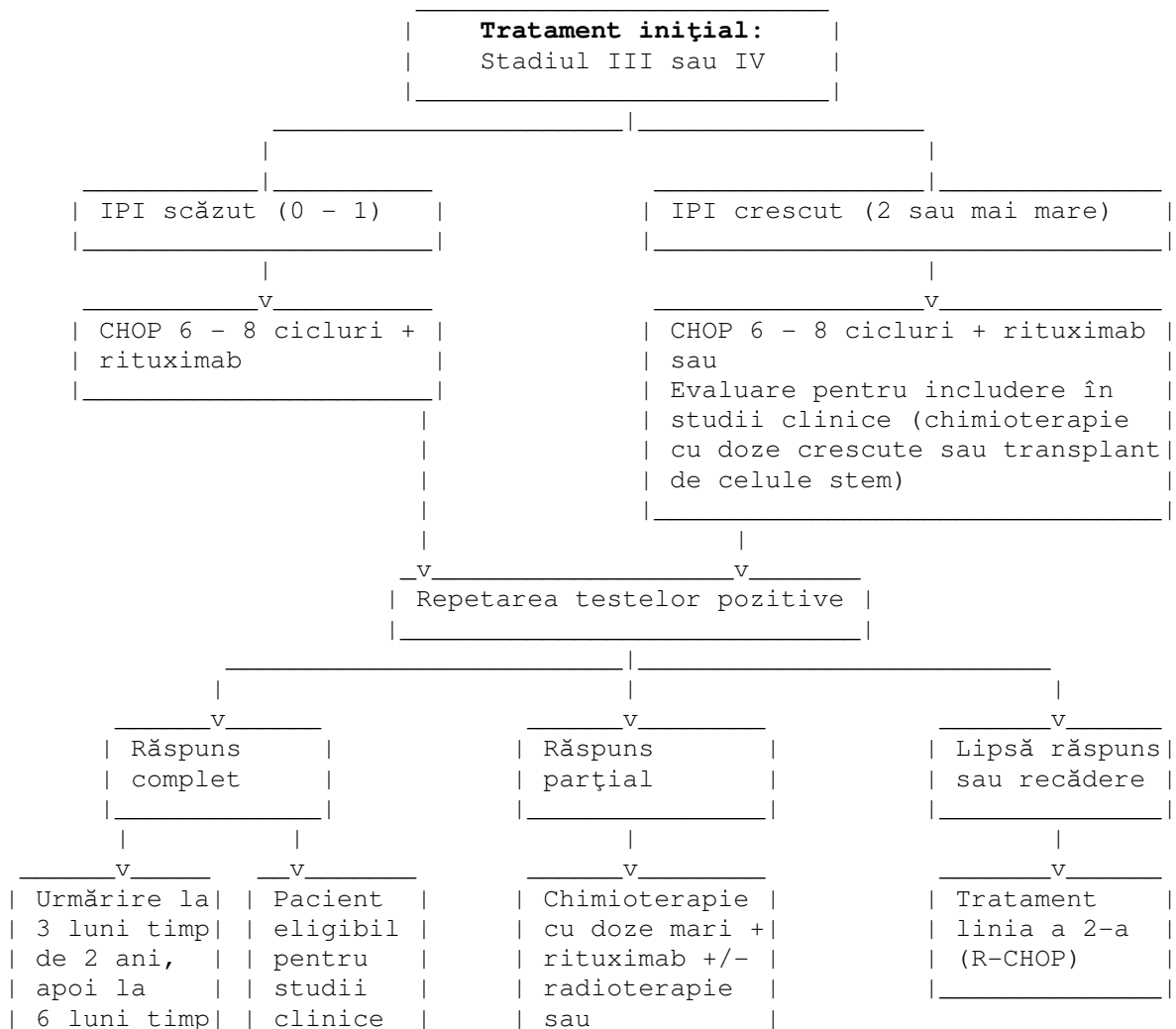
#### Tratament inițial:

Stadiul I sau II





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



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 pacienților cu limfom folicular, netratați anterior, în asociere cu chimioterapia COP, cât și al pacienților cu limfom folicular chimiorezistent sau care a recidivat de două sau mai multe ori după chimioterapie\*1).**

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

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

La pacienții tineri, studiul MInT a demonstrat că MabThera plus chimioterapia îmbunătățesc semnificativ TTF și OS pentru pacienții 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 îmbunătățire semnificativă a supraviețuirii 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)

Deși cu o evoluție naturală mai blândă (5 - 10 ani), limfoamele indolente au un management mai dificil din cauza recăderilor frecvente și a imposibilității obținerii vindecării utilizând schemele standard de tratament. Beneficiul terapiei cu rituximab și chimioterapie se cuantifică pentru pacienții cu limfoame indolente și în creșterea supraviețuirii fără semne de boală de la 15 luni la 32 de luni.

În cazul limfoamelor indolente, tratamentul de întreținere crește supraviețuirea fără progresie cu mai mult de 3 ani.

## **DCI: ANAGRELIDUM**

### **Protocol Terapeutic**

#### **I. Definiția afecțiunii**

##### **Trombocitemia esențială**

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 entități: trombocitemia esențială, policitemia vera, leucemia mieloidă cronică și osteomielifibroza.

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

Trombocitemia esențială este considerată o boală a vârstei mijlocii, cu instalare în decadele 5 și 6 ale vieții și preponderență ușor crescută la femei (3, 4). De asemenea, boala este frecvent diagnosticată la pacienți asimptomatici, adulți tineri și chiar copii (aproximativ 10 - 25% dintre pacienții cu trombocitemie esențială sunt adulți cu vârsta sub 40 de ani). Este de remarcat faptul că, dintre pacienții asimptomatici,

aproximativ 7% pe an vor deveni simptomatici. Incidența bolii în populația generală este de 2,5 cazuri/100000 persoane/an.

## **II. Stadializarea afecțiunii**

Nu există în literatura de specialitate o stadializare specifică acestei afecțiuni. Creșterea numărului trombocitelor determină apariția evenimentelor tromboembolice care conduce la creșterea morbidității și - dacă sunt implicate arterele coronare, cerebrale sau artera pulmonară - a mortalității. Din acest motiv, prevenția primară și secundară a trombozei prin scăderea numărului de plachete are o importanță critică pentru pacienții suferinzi de trombocitemie esențială. Se estimează că 25% dintre pacienții cu trombocitemie dezvoltă complicații tromboembolice (Beykirch și colab., 1997).

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

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

Urmare a celor descrise mai sus, câteva concluzii sunt importante și 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 pacienților care au beneficiat deja de terapie citoreductivă și la care nu s-a efectuat biopsia, precum și la pacienții vârstnici sau a căror stare de sănătate este precară, se acceptă diagnosticul trombocitemiei esențiale conform criteriilor PVSG.

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

3. Tratamentul trebuie individualizat în funcție de riscul individual al fiecărui pacient la tromboză și sângerare majoră. Sângerarea poate fi ușor prevenită prin menținerea numărului plachetelor sub  $1000 \times 10^9/L$  (sau sub  $1500 \times 10^9/L$  la pacienții sub 40 de ani) prin utilizarea medicației citoreductive și evitarea antiagregantelor la aceste valori mari. Următoarele criterii sunt recunoscute ca factori majori de risc pentru tromboză și embolism:

- a) Vârsta peste 60 de ani
- b) Prezența unui eveniment trombotic anterior
- c) Numărul plachetelor ( $350 - 2200 \times 10^9/L$  cu un vârf la  $900 \times 10^9/L$ ) așa cum s-a arătat în metanaliza efectuată de Michielis și colab., precum și conform concluziei că tratamentul citoreductiv previne complicațiile trombotice
- d) Factorii adiționali de risc includ trombofilia moștenită (deficiențe de proteine C și S, mutația Leiden a FV, deficiența antitrombină etc.). Nivelurile foarte crescute ale FII și FVIII, ca și nivelurile scăzute ale FXII, trebuie luate în considerare (dacă sunt dozate). Alți factori de risc recunoscuți includ sindromul antifosfolipidic, formele clinice avansate ale ATS ale arterelor coronare, cerebrale etc., status hipercoagulabil din timpul sarcinii, infecții sistemice, afecțiuni maligne adiționale, intervenții 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 pacienții a căror speranță de viață nu este substanțial mai lungă decât timpul mediu de tranziție la s-AML (aprox. 15 ani). În mod arbitrar, hidroxiureea poate fi administrată ca prima linie terapeutică la pacienți în vârstă de peste 60 de ani.



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

Obiectivul terapeutic al terapiei tromboeductivă cu HU, ANG sau IFN trebuie să fie normalizarea numărului de plachete (sub  $400 \times 10^9/L$ ) la pacienții cu risc crescut cu indicație pentru agenți tromboeductivi, mai ales la cei cu risc trombofilic adițional. La pacienții cu risc scăzut fără factori adiționali trombofilici (indicația pentru terapia citoreductivă s-a bazat exclusiv pe numărul crescut de plachete) obiectivul de a reduce numărul de plachete sub  $600 \times 10^9/L$  pare satisfăcător.

Tratamentul de menținere este întotdeauna necesar. Tratamentul se menține toată viața.

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

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

Nr. Plachete 60 de ani ( $\times 10^9/L$ )	18 - 60 ani/absența în antecedente a evenimentelor tromboembolice, trombofilie negativ	18 - 60 ani/prezența în antecedente a evenimentelor tromboembolice, trombofilie pozitiv	>
400 - 1000 (HU*) + ASA	(O) sau ASA	IFN sau ANG + ASA	
600-1000 progresiv*** + ASA	IFN sau ANG + ASA	IFN sau ANG + ASA	HU
1000 - 1500 + ASA**	IFN sau ANG sau ASA	IFN sau ANG (+ ASA**)	HU
1500 - 2000	(HU   $\bar{}$  ) IFN sau ANG	HU   $\bar{}$   IFN sau ANG	HU
> 2000	HU (+/- TAF)   $\bar{}$   IFN sau ANGHU	(+/- TAF)   $\bar{}$   IFN sau ANG	HU
> 2000 + sângerare TAF + HU majoră	HU + TAF   $\bar{}$   IFN sau ANG	HU + TAF   $\bar{}$   IFN sau ANG	
	Risc standard	Risc crescut	

\* ASA permisă la pacienții foarte tineri sau la cei la pacienții în vârstă la indicația medicului cardiolog

\*\* HU trebuie administrată la pacienți cu status trombofilic adițional; la ceilalți pacienți este opțional.

\*\*\* Trombocitemie progresivă cu creșteri ale numărului de plachete  $> 200 \times 10^9/L$ )

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

#### Comentarii:

1. Am introdus noțiunea de sindroame mieloproliferative cu trombocitemie pe baza experienței pacienților cu creșteri ale numărului de plachete  $> 200 \times 10^9/L$  în 2 luni vor atinge întotdeauna cifre ale numărului de plachete pentru care este indicată terapia tromboeductivă. Introducerea timpurie a terapiei minimizează timpul în care pacienții sunt supuși unui risc crescut de tromboză, în concordanță 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 insuficienței acestor doze sau apariției efectelor adverse, IFN poate fi un substitut pentru ANG și viceversa. În cazul unui efect insuficient sau apariției efectelor adverse, un alt agent dintre cei trei

agenți tromboeductivi poate fi adăugat în combinație, permițând reducerea dozei medicamentului administrat ca prima linie terapeutică.

4. Alegerea între ANG și IFN este decizia medicului curant, care va adapta tratamentul în funcție de particularitățile cazului (de ex. complianța la administrarea IFN etc.). În TE adevărată, ANG poate fi prima decizie terapeutică la pacienții tineri, fără a reprezenta o recomandare absolută.

5. La niveluri crescute ale plachetelor ( $> 1500 \times 10^9/L$  și mai ales  $> 2000 \times 10^9/L$ ) există în paralel risc trombotic și hemoragie. Iată de ce se recomandă atingerea în cât mai scurt timp a unui număr de plachete sub  $1000 \times 10^9/L$ . 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 și la pacienți cu vârsta  $< 60$  de ani. Odată ce numărul de plachete se reduce sub  $1000 \times 10^9/L$ , putem schimba HU fie cu ANG, fie cu IFN.

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

7. ASA poate fi administrată discontinuu la pacienții cu risc scăzut dacă terapia de menținere tromboeductivă menține constant numărul de plachete sub  $400 \times 10^9/L$ . ASA nu se administrează la pacienții cu anticoagulate (warfarin sau medicație similară), care constituie terapia pe toată durata vieții la pacienții cu istoric de tromboembolism venos. ANG nu se administrează la gravide sau la pacientele care își planifică o sarcină.

8. Sângerarea trebuie rezolvată utilizând etamsilat, derivați de plasmă, agenți nespecifici. Antifibrinoliticele sau concentrații ce conțin factori activatori ai coagulării trebuie evitați sau utilizați în caz excepțional cu precauție (mai ales la pacienți cu accidente tromboembolice în antecedente, aceste intervenții terapeutice pot determina recurența). Firește, administrarea antiagregantelor trebuie întreruptă.

Thromboeductin (anagrelidum) trebuie dozat individual pentru fiecare pacient. Doza inițială este de 1 mg administrat oral, de două ori pe zi. Doza inițială se menține cel puțin o săptămână. După o săptămână, doza poate fi scăzută gradat pentru fiecare pacient pentru a obține doza minimă eficientă necesară pentru a reduce și/sau a menține numărul trombocitelor sub  $600 \times 10^9/L$  și, în mod ideal la valori între  $105 \times 10^9/L$  -  $400 \times 10^9/L$ . Creșterea dozei nu trebuie să depășească 0,5 mg în oricare săptămână, iar doza maximă unică recomandată nu trebuie să depășească 2,5 mg. Răspunsul terapeutic trebuie controlat periodic. Dacă doza inițială este  $> 1$  mg pe zi, numărul trombocitelor se verifică o dată la două zile în timpul primei săptămâni de tratament și cel puțin o dată pe săptămână după aceea, până se obține o doză de întreținere stabilă. De obicei, se observă o reducere a numărului trombocitelor în 14 până la 21 de zile de la începutul tratamentului, iar la majoritatea pacienților se observă și se menține 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 și periodicitate)**

Monitorizarea tratamentului implică monitorizarea cu strictețe a numărului trombocitelor. Se recomandă efectuarea hemoleucogramei regulat (hemoglobina, numărarea trombocitelor și leucocitelor). Evaluarea parametrilor hepatici (TGO, TGP) și testele funcției renale (creatinina serică, ureea) trebuie efectuate la intervale regulate, mai ales în cazul disfuncțiilor 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 alți inhibitori ai fosfodiesterazei (PDE III). Se recomandă precauție în utilizarea la copii. Deoarece conține lactoză, nu se administrează la pacienții cu intoleranță la galactoză, deficit de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză.

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

Nu se administrează ANG la pacienți cu hipersensibilitate la ANG sau la oricare dintre excipienții medicamentului. De asemenea, nu se administrează ANG la pacienții cu insuficiență hepatică severă precum și la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei  $< 50$  ml/min). În studii clinice, pacienții cu afecțiuni cardiovasculare de grad 3 sau 4 cu un raport terapeutic risc/beneficiu negativ au fost excluși. Nu se administrează ANG în sarcină și alăptare.

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

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

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

**DCI: INTERFERON ALFA 2B**

**I. Definiția afecțiunii**

Leucemie cu celule păroase

**II. Stadializarea afecțiunii**

Leucemie cu celule păroase

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

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

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

Doza recomandată este de 2 milioane UI/m<sup>2</sup>, administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), atât pentru pacienții care au fost, cât și pentru cei care nu au fost supuși splenectomiei. La majoritatea pacienților 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 și nivelul de hemoglobină) pot necesita șase luni sau mai mult. Dacă boala nu prezintă o evoluție rapidă sau dacă nu se manifestă o intoleranță severă, trebuie menținută această schemă de tratament.

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

Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului. Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor. La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografiile pulmonare. Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

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

**- Reacții adverse**

Întrerupere tratament în caz de: afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid; reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie); evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul; dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.

**- Co-morbidități**

Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată. Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului. Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

**- Non-responder NA**

**- Non-compliant NA**

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

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

**I. Definiția afecțiunii**

## Leucemie mieloidă cronică

### **II. Stadializarea afecțiunii**

Leucemie mieloidă cronică

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

Leucemie mieloidă cronică: monoterapie: tratamentul pacienților adulți cu cromozom Philadelphia prezent sau leucemie mieloidă cronică cu translocăție bcr/abl pozitivă.

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

Doza recomandată de IntronA este de 4 până la 5 milioane UI/m<sup>2</sup>, administrate zilnic, subcutanat. S-a demonstrat că unii pacienți obțin un beneficiu în urma tratamentului cu IntronA, 5 milioane UI/mp, administrat zilnic, subcutanat, în asociere cu citarabina (Ara-C), 20 mg/m<sup>2</sup>, 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 menține remisia hematologică trebuie să se administreze doza maximă tolerată de IntronA (4 - 5 milioane UI/m<sup>2</sup> și zi).

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

Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului. Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor. La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografiile pulmonare. Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

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

#### **- Reacții adverse**

Înterupere tratament în caz de: afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid; reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie); evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul; dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.

#### **- Co-morbidități**

Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată. Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului. Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienții 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 puțin o remisie hematologică parțială sau o citoreducție relevantă din punct de vedere clinic.

#### **- Non-compliant NA**

### **VII. Reluare tratament (condiții) - NA**

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

### **I. Definiția afecțiunii**

Limfom folicular

### **II. Stadializarea afecțiunii**

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 inducție, cum ar fi o schemă asemănătoare schemei CHOP.

Încărcătura tumorală mare este definită ca având cel puțin una dintre următoarele caracteristici: masă tumorală mare (> 7 cm), apariția 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 transpirații nocturne), splenomegalie depășind zona ombilicului, obstrucție majoră a organelor sau sindrom de compresie, afectare orbitală sau epidurală, efuziune seroasă sau leucemie.

#### **IV. Tratament (doze, condițiile 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 experiență clinică numai pentru schemele de tratament CHVP (asocierea de ciclofosamidă, doxorubicină, tenipozidă și prednisolonă).

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

Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului. Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor. La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografiile pulmonare. Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

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

##### **- Reacții adverse**

Întrerupere tratament în caz de: afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid; reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie); evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul; dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.

##### **- Co-morbidități**

Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată. Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului. Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

##### **- Non-responder NA**

##### **- Non-compliant NA**

#### **VII. Reluare tratament (condiții) - NA**

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

#### **I. Definiția afecțiunii**

Melanom Malign

#### **II. Stadializarea afecțiunii**

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 pacienții care după intervenția chirurgicală nu mai prezintă tumoră, dar la care există un risc crescut de recurență sistemică, de exemplu pacienții cu interesare primară sau recurentă (clinică sau patologică) a ganglionilor limfatici.

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

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

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

Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze săptămânal în timpul fazei de inducție a terapiei și lunar în timpul fazei de întreținere a terapiei. Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor. La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografiile pulmonare. Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

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

##### **- Reacții adverse**

Întrerupere tratament în caz de: granulocitele < 250/mm<sup>3</sup> sau ALT/AST > 10 x limita superioară a valorii normale; afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid; reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie); evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul; dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.

##### **- Co-morbidități**

Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată. Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului. Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

##### **- Non-responder NA**

##### **- Non-compliant NA**

#### **VII. Reluare tratament (condiții) NA**

#### **VIII. Prescriptori Medici specialiști oncologie medicală**

**Definiția afecțiunii** - Mielom multiplu

**Stadializarea afecțiunii** - Mielom multiplu

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

Ca terapie de întreținere, la pacienții la care s-a obținut o remisiune obiectivă (o scădere cu peste 50% a proteinelor mielomatoase), ca urmare a chimioterapiei inițiale de inducție.

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

Mielom multiplu: Terapie de întreținere: La pacienții care se află în faza de platou (o reducere de peste 50% a proteinei mielomatoase) după chimioterapia inițială de inducție, interferon alfa-2b poate fi administrat în monoterapie, subcutanat, în doză de 3 milioane UI/m<sup>2</sup> de trei ori pe săptămână (o dată la două zile).

#### **Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului. Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor. La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să

se efectueze radiografiile pulmonare. Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

#### **Criterii de excludere din tratament:**

##### **- Reacții adverse**

Înterupere tratament în caz de: afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid; reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie); evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul; dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.

##### **- Co-morbidități**

Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată. Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului. Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

##### **- Non-responder NA**

##### **- Non-compliant NA**

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

**Prescriptori** - Medicii Hematologi; Oncologi

**Definiția afecțiunii** - Tumoră carcinoidă

**Stadializarea afecțiunii** - Tumoră carcinoidă

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

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

#### **Tratament (doze, condițiile 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 pacienții cu boală avansată, poate fi necesară o doză zilnică de 5 milioane UI. Tratamentul trebuie întrerupt temporar în timpul și după intervenția chirurgicală. Tratamentul trebuie continuat cât timp pacientul răspunde la tratamentul cu interferon alfa - 2b.

#### **Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului. Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor. La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografiile pulmonare. Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

#### **Criterii de excludere din tratament:**

##### **- Reacții adverse**

Înterupere tratament în caz de afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid; reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie); evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul; dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.

### - Co-morbidități

Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa - 2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată. Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului. Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

### - Non-responder NA

### - Non-compliant NA

### Reluare tratament (condiții) - NA

**Prescriptori** - Medici specialiști oncologie medicală

### DCI: EPOETINUM ÎN ANEMIA ONCOLOGICĂ

Severitatea anemiei pacienților oncologici depinde de extinderea bolii de bază și de intensitatea terapiei antitumorale.

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

TABEL 1

NR. CRT.	SEVERITATE	WHO (g/dl)	NCI (g/dl)
1.	GRAD 0 (NORMAL)	> 11	NORMAL
2.	GRAD 1 (UȘOARĂ)	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 (AMENINȚĂ VIAȚA)	< 6,5	< 6,5

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

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

Bolnavii cu afecțiuni maligne trebuie evaluați prin inițierea tratamentului anemiei atunci când: Hb < 11 g/dl indiferent de vârstă sau sex

### INDICAȚIILE GENERALE ALE TRATAMENTULUI CU EPOETINUM ÎN BOALA NEOPLAZICĂ

#### CRITERII DE INCLUDERE:

- Tratamentul anemiei (Hb < 11 g/dl) la pacienții adulți și copii cu tumori maligne solide sau hematologice care primesc sau urmează să primească chimioterapie cu potențial toxic medular sau hematogen

- Tratamentul anemiei (Hb < 11 g/dl) la pacienții adulți și copii cu tumori maligne solide sau hematologice care primesc sau urmează să primească radioterapie cu potențial toxic medular ori hematogen





Individualizarea tratamentului pt. mentinerea valorii țintă a Hb-ei
---

FSE = factor de stimulare a eritropoetinei

## DCI: ALEMTUZUMABUM

### I. Definiția afecțiunii

Leucemia limfatică cronică cu celule B este o boală primitivă a țesutului limfatic caracterizată prin proliferarea malignă și acumularea unei clone de limfocite mici, imunologic incompetente.

### II. Stadializarea afecțiunii

Supraviețuirea medie din momentul diagnosticului variază între 2 și > 10 ani în funcție de stadiul inițial al bolii. Sunt utilizate două sisteme de stadializare clinică, Binet și Rai (tabel 1):

Tabel 1. Stadializare și prognostic LLC			
		Frecvență (%)	Supraviețuire 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.)

MabCampath este indicat pentru tratamentul pacienților cu leucemie limfocitară cronică cu celule B (LLC-B) pentru care nu este indicată chimioterapia de asociere cu fludarabină.

#### • Tratamentul de primă linie:

- În monoterapie sau combinații la pacienții cu LLC-B și prognostic rezervat (del7p).

#### Protocol terapeutic de Tratament cu alemtuzumab (MabCampath(R)) în Leucemia Limfocitară Cronică (LLC)

- În combinații la pacienții cu condiție fizică bună, pentru obținerea unor rate de remisie înalte și de calitate superioară
- La pacienții cu vârsta > 70 de ani cu (del7p)\*4).

#### • Tratamentul de a doua linie:

- În combinații care conțin Fludarabină la pacienții refractari sau care au recăzut după terapia inițială cu Fludarabină
- La pacienții refractari la chimioterapie.

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

Doza recomandată este de 30 mg de trei ori pe săptămână în zile alternative, timp de 12 săptămâni.

În timpul primei săptămâni de tratament, MabCampath trebuie administrat în doze crescătoare: 3 mg în ziua 1, 10 mg în ziua 2 și 30 mg în ziua 3, în cazul în care fiecare doză este bine tolerată. Dacă apar reacții adverse moderate până la severe, fie la doza de 3 mg, fie la cea de 10 mg, atunci dozele respective trebuie repetate zilnic până când sunt bine tolerate, înainte de a se încerca o nouă mărire a dozei. La majoritatea pacienților, creșterea dozei până la 30 mg poate fi realizată în 3 - 7 zile. Ulterior, doza recomandată este de 30 mg zilnic, administrată de 3 ori pe săptămână în zile alternative, până la maximum 12 săptămâni.

Administrarea în perfuzie intravenoasă se va face în decurs de aproximativ 2 ore.

Administrarea subcutanată aduce beneficii în ceea ce privește scăderea riscului de apariție a reacțiilor adverse și permite tratamentul pacienților în condiții de ambulator.

Înainte de administrarea MabCampath pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu un antihistaminic și un analgezic, și eventual corticosteroizi pe cale orală sau intravenoasă, cu 30 - 60 de minute înainte de fiecare administrare. La majoritatea pacienților premedicația este necesară numai în perioada de inițiere a terapiei (1 - 3 săptămâni).

Profilaxie anti-infecțioasă cu aciclovir și trimetoprim/sulfametoxazol pe toată durata tratamentului și se menține două luni după ultima administrare de MabCampath.

## **Protocol terapeutic de Tratament cu alemtuzumab (MabCampath(R)) în Leucemia Limfocitară Cronică (LLC)**

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

- Nu necesită măsuri speciale față de tratamentele uzuale pentru hemopatiile maligne.

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

#### **• Reacții adverse:**

- i. hipersensibilitate la alemtuzumab, la proteinele murine sau la oricare dintre excipienți

#### **• Co-morbidități**

- i. la pacienți cu afecțiuni maligne secundare active

#### **• Non-responder**

- i. Progresia bolii
- ii. Lipsa răspunsului la 4 - 8 săptămâni

### **VII. Reluare tratament (condiții)**

- Monoterapie sau asociere la pacienții care au suferit recăderea bolii după tratamentul anterior.

### **VIII. Prescriptori**

Medici specialiști:

- Hematologie
- Oncologie medicală

## **Protocol terapeutic de Tratament cu alemtuzumab (MabCampath(R)) în Leucemia Limfocitară Cronică (LLC)**

### **DCI: CYPROTERONUM**

#### **I. Definiția afecțiunii**

- cancerul de prostată

#### **II. Stadializarea afecțiunii**

- a. Cancer prostatic localizat
- b. Cancer prostatic local avansat
- c. Cancer prostatic metastazat

#### **III. Criterii de includere**

##### **a. Cancer prostatic localizat**

Terapia hormonală se recomandă acestor pacienți dacă prezintă o recădere biochimică și 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 pacienților supuși radioterapiei care au un scor Gleason  $\geq$  8.

### **c. Cancer prostatic metastazat hormonodependent**

#### **IV. Tratament (doze, condițiile 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 creșterii inițiale a hormonilor sexuali masculini în timpul tratamentului cu agoniști ai gonadotrofinei (LH-RH) doza inițială 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 funcțiile hepatică și adrenocorticală, precum și determinarea numărului hematiilor din sânge.

- teste ale funcției hepatice înaintea începerii tratamentului și atunci când apar simptome sau semne care sugerează hepatotoxicitate.

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

##### **- Contraindicații**

Sindrom Dubin-Johnson, sindrom Rotor, tumori hepatice în antecedente sau prezente (în carcinomul de prostată numai dacă acestea nu se datorează metastazelor), boli cașectizante (cu excepția carcinomului de prostată inoperabil), depresii cronice severe, manifestări tromboembolice în antecedente sau prezente, diabet sever cu modificări vasculare, anemie falcipară, hipersensibilitate la oricare dintre excipienții medicamentului.

##### **- Non-responder**

Cancer prostatic hormonerezistent

##### **- Non-compliant**

#### **VII. Prescriptori**

Medici specialiști oncologie medicală

### **TRASTUZUMABUMUM**

**I. Definiția afecțiunii:** cancer mamar

**II. Stadializarea afecțiunii:** stadiile I, II și III (tratament adjuvant)

#### **III. Criterii de includere:**

- cancer mamar documentat histopatologic
- test IHC 3+ sau FISH pozitiv sau CISH pozitiv pentru receptorii HER2
- ganglioni limfatici negativi și T > 2 cm sau G 2 - 3.
- ganglioni limfatici pozitivi
- fracție de ejecție ventriculară > 50%

#### **IV. Tratament (doze, condițiile 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 recurența bolii

TRASTUZUMABUM: 4 mg/kg doza de încărcare apoi 2 mg/kg/săpt., sau:

8 mg/kg doza de încărcare apoi 6 mg/kg la 21 de zile

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

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

- fracția de ejecție 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 și dacă valoarea nu se normalizează, se întrerupe definitiv tratamentul.

## VI. Criterii de excludere din tratament:

- Insuficiența 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 (condiții) - nu se aplică

## VIII. Prescriptori: medici specialiști oncologie medicală

## DCI: CYCLOPHOSPHAMIDUM

### Indicații

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 și diagnostic anatomo-histologic precizat al leziunii renale [nefropatia glomerulară membranoasă (GM), nefropatia cu leziuni glomerulare minime (NLGM), glomerulocleroza focală și 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 dismorfice) superioară leucocituriei, cilindru hematici, granuloși] ± reducerea eRFG ± HTA ± edeme] din:

a. Glomerulonefrite rapid progresive (GNRP) documentate clinic, paraclinic (sindrom nefritic + reducerea rapidă a eRFG  $\geq$  50% în trei luni) și anatomopatologic (formare de semilune > 60% dintre glomerulii examinați) și:

i. Sindrom Goodpasture - anticorpi anti-membrană bazală glomerulară circulanți (ELISA  $\geq$  2 UI/mL) sau imunofluorescență indirectă;

ii. Vasculite pauciimune - anticorpi circulanți anti-mieloperoxidază ( $\geq$  6 UI/mL) și sau anti-proteinaza C ( $\geq$  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 și eRFG > 60 mL/min, în ciuda terapiei antiproteinurice sau

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

c. Nefropatie glomerulară lupică [(cel puțin 4 dintre criteriile ARA) + (anticorpi antinucleari  $\geq$  1 : 80 și/sau anti-dsDNA  $\geq$  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  $\pm$ ; factor reumatoid > 30 UI/mL; C4 < 0.2 g/dL) asociată infecției cu virusul hepatitei C (titruri > 100 ARN VHC copii/mL) cu:

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

sau

ii. sindrom nefrotic.

## Tratament

### Ținta tratamentului

1. În funcție de răspunsul la terapie al sindromului nefrotic, sunt definite: remisiunea completă (proteinuria scade la  $< 0.2$  g/24 ore și albumina serică crește  $> 3.5$ g/dL); remisiunea parțială (proteinuria rămâne între 0.2 - 3.4 gr/24 ore sau scade cu  $> 50\%$  față de valoarea inițială); recăderea (reparația proteinuriei după ce remisia completă a durat  $> 1$  lună); recăderi frecvente (mai mult de 2 recăderi în 6 luni); corticorezistența (persistența proteinuriei după 4 luni administrarea de prednison, în doză de 1 mg/kg corp zi) și corticodependența (reparația proteinuriei nefrotice la scăderea sau oprirea tratamentului cortizonic).

Ținta tratamentului este remisiunea completă sau parțială.

2. Remisia sindromului nefritic: reducerea hematuriei, proteinuriei și 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 obține remisiune, se oprește. În caz de lipsă de răspuns (fără remisiune sau remisiune parțială), corticodependență sau recăderi frecvente sau contraindicații (sau reacții adverse) pentru corticoizi sau cyclophosphamidum, se înlocuiește 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 și 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 și eRFG  $> 60$  mL/min stabil la 6 și 12 luni, în ciuda **terapiei de linia I** [inhibitori ai enzimei de conversie  $\pm$  blocanți ai receptorilor angiotensinei, diuretice (saluretice  $\pm$  anti-aldosteronice), inhibitori ai HMGCoA, 6 luni] sau proteinurie  $> 8$  g/24 ore și/sau scăderea eRFG, la 6 și 12 luni. Dacă se obține răspuns, se oprește, în cazul lipsei de răspuns, de recăderi frecvente sau contraindicații (corticoizi sau cyclophosphamidum), se înlocuiește cu ciclosporinum 3 - 4 mg/kg corp zi, po, 6 luni (**terapie de linia a III-a**).

### Glomeruloscleroză focală și 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 obține răspuns, se continuă 6 luni.

În caz de lipsă de răspuns, corticodependență sau intoleranță (corticoizi, ciclofosfamidă), se înlocuiește 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) Întreținere: 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 evoluție 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) Întreținere: 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

**Terapie 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 și 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 infecției 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 infecției cu virusul hepatitei C).

### **Monitorizare**

La bolnavii aflați 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 și monitorizarea tratamentului cu cyclophosphamidum va fi efectuată de către medicii nefrologi.

## **DCI: CICLOSPORINUM**

### **Indicații**

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 și diagnostic anatomo-histologic precizat al leziunii renale [nefropatia glomerulară membranoasă, nefropatia cu leziuni glomerulare minime și glomerulocleroza focală și segmentară].

### **Tratament**

#### **Ținta tratamentului**

În funcție de răspunsul la terapie al sindromului nefrotic, sunt definite: remisiunea completă (proteinuria scade la < 0.2 g/24 ore și albumina serică crește > 3.5 g/dL); remisiunea parțială (proteinuria rămâne între 0.2 - 3.4 gr/24 ore sau scade cu > 50% față de valoarea inițială); recăderea (reapariția proteinuriei după ce remisia completă a durat > 1 lună); recăderi frecvente (mai mult de 2 recăderi în 6 luni); corticorezistența (persistența proteinuriei după 4 luni administrarea de prednison, în doză de 1 mg/kg corp-zi) și corticodependența (reapariția proteinuriei nefrotice la scăderea sau oprirea tratamentului cortizonic).

Ținta tratamentului este remisiunea completă sau parțială.

### **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 obține răspuns, scade doza de ciclosporinum după 3 luni și continuă cu doza redusă 12 - 24 luni (poate fi necesară biopsie renală la 12 luni pentru excluderea nefrotoxicității ciclosporinei, dacă există creșteri ale creatininei serice > 30% față de valoarea de bază). Lipsa de răspuns la 6 luni impune întreruperea administrării (ciclosporinum și prednisonum).

#### **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 puțin de 50%), se întrerupe ciclosporinum și

se administrează terapie de linia I. Dacă se obține remisiune completă, se continuă ciclosporinum 3 - 4 luni, apoi se oprește. Dacă se obține remisiune parțială (reducerea proteinuriei cu > 50%) se continuă ciclosporinum 12 - 24 luni sau nedefinit, în funcție de răspuns.

### **Glomeruloscleroză focală și 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 obține răspuns, se scade doza de ciclosporină după 3 luni și continuă cu doza redusă 12 - 24 luni (poate fi necesară biopsie renală la 12 luni pentru excluderea nefrotoxicității ciclosporinei, dacă există creșteri ale creatininei serice > 30% față de valoarea de bază). Lipsa de răspuns la 6 luni impune întreruperea administrării.

### **Monitorizare**

La bolnavii aflați 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 și monitorizarea tratamentului cu ciclosporinum va fi efectuată de către medicii nefrologi, cu aprobarea comisiilor CAS.

## **DCI: AZATHIOPRINUM**

### **Indicații**

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 și diagnostic anatomo-histologic precizat al leziunii renale [nefropatia glomerulară membranoasă (GM), nefropatia cu leziuni glomerulare minime (NLGM), glomerulocleroza focală și 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 dismorfice) superioară leucocituriei, cilindri hematiei, granuloși] ± reducerea eRFG ± HTA ± edeme] din:

a. Glomerulonefrite rapid progresive (GNRP) documentate clinic, paraclinic (sindrom nefritic + reducerea rapidă a eRFG  $\geq$  50% în trei luni) și anatomopatologic (formare de semilune > 60% dintre glomerulii examinați) și:

i. Sindrom Goodpasture - anticorpi anti-membrană bazală glomerulară circulanți (ELISA  $\geq$  2 UI/mL) sau imunofluorescență indirectă;

ii. Vasculite pauciimune - anticorpi circulanți anti-mieloperoxidază ( $\geq$  6 UI/mL) și sau anti-proteinaza C ( $\geq$  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 și eRFG > 60 mL/min, în ciuda terapiei antiproteinurice sau

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

c. Nefropatie glomerulară lupică [(cel puțin 4 dintre criteriile ARA) + (anticorpi antinucleari  $\geq$  1 : 80 și/sau anti-dsDNA  $\geq$  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  $\pm$ ; factor reumatoid  $\geq$  30 UI/mL; C4 < 0.2 g/dL) asociată infecției cu virusul hepatitei C (titruri > 100 ARN VHC copii/mL) cu:



- i. degradare rapidă a funcției renale (reducerea eRFG > 15% pe an)  
sau
- ii. sindrom nefrotic.

## Tratament

### Ținta tratamentului

1. În funcție de răspunsul la terapie al sindromului nefrotic, sunt definite: remisiunea completă (proteinuria scade la < 0.2 g/24 ore și albumina serică crește > 3.5 g/dL); remisiunea parțială (proteinuria rămâne între 0.2 - 3.4 gr/24 ore sau scade cu > 50% față de valoarea inițială); recăderea (reapariția proteinuriei după ce remisia completă a durat > 1 lună); recăderi frecvente (mai mult de 2 recăderi în 6 luni); corticorezistența (persistența proteinuriei după 4 luni administrarea de prednison, în doză de 1 mg/kg corp-zi) și corticodependența (reapariția proteinuriei nefrotice la scăderea sau oprirea tratamentului cortizonic).

Ținta tratamentului este remisiunea completă sau parțială.

2. Remisia sindromului nefrotic: reducerea hematuriei, proteinuriei și 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) Întreținere: 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 evoluție 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) Întreținere: 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

**Terapie 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 aflați 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 și monitorizarea tratamentului cu azathioprinum va fi efectuată de către medicii nefrologi.

## DCI: ERLLOTINIBUM

### I. Definiția afecțiunii - Cancer de pancreas

### II. Stadializarea afecțiunii

- stadiul metastatic

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

- pacienți netratați anterior pentru stadiul metastatic;
- ECOG: 0 - 1; vârsta > 18ani
- funcție hepatică și hematologică în limite normale.

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

- 100 mg/zi (o tabletă), în combinație cu gemcitabina;
- doza de erlotinib se poate reduce în caz de reacții adverse, la 50 mg/zi;
- până la progresia bolii (aproximativ 4 luni)

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

- funcția hepatică și hemologică (lunar);
- investigații imagistice: eco, CT

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

- **Reacții adverse:** rash cutanat, diaree, neutropenie de gradul 3;
- **Co-morbidități:** alterarea funcției hepatice sau hematologice;
- **Non-responder:** lipsa apariției rash-ului cutanat în primele 14 zile de tratament;
- **Non-compliant:** pacientul nu ia tableta zilnic sau refuză deliberat continuarea tratamentului.

### **VII. Reluare tratament (condiții) - NA**

## **#M6**

### **VIII. Prescriptori**

*Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.*

*Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.*

## **#B**

### **I. Definiția afecțiunii - Cancer pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici:**

### **II. Indicații**

**III.** Tarceva este indicat pentru tratamentul pacienților cu cancer pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici, avansat local sau metastazat, după eșecul terapeutic a cel puțin unui regim de chimioterapie anterior.

### **IV. Stadializarea afecțiunii - NSCLC avansat local sau metastazat**

### **V. Criterii de includere:**

- a. NSCLC local avansat/metastatic recidivat după cel puțin un regim chimioterapeutic precedent.
- b. Vârsta > 18 ani, status de performanță ECOG 0-3.
- c. Toate subtipurile histopatologice de NSCLC.

### **VI. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

- a. Doza zilnică recomandată este de 1 tabletă de 150 mg, administrată cu cel puțin o oră înainte sau două ore după masă. Când este necesară ajustarea dozei, aceasta se reduce cu câte 50 mg.
- b. Tratamentul cu Tarceva se va continua până la primele semne de progresie a bolii sau toxicitate inacceptabilă.

### **VII. Monitorizarea tratamentului:**

- a. Pacienții vor fi urmăriți imagistic la interval de 3 luni. În caz de progresie tumorală tratamentul va fi întrerupt.

### **VIII. Criterii de excludere din tratament:**

- a. Femei însărcinate.

- b. Insuficiență hepatică sau renală severă.
- c. Hipersensibilitate severă la erlotinib sau la oricare dintre excipienții produsului.
- d. Apariția acută inexplicabilă a unor simptome pulmonare noi și/sau progresive ca: dispnee, tuse și febră. Dacă este diagnosticată boala pulmonară interstițială administrarea Tarceva nu mai trebuie continuată.

## #M6

### **IX. Prescriptori**

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

## #B

### **DCI: FILGRASTIMUM/PEGFILGRASTIMUM**

**INDICAȚII:** tumori maligne

**STADIALIZAREA AFECȚIUNII:** 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 apariție a neutropeniei febrile  $\geq 20\%$
- 1.2. În cazurile în care reducerea dozei citostaticelelor ar influența negativ evoluția pacientului (OS; DFS)
- 1.3. infecție cu HIV
- 1.4. pacient  $\geq 65$  ani tratat curativ pentru LNH agresiv (CHOP sau scheme intensificate)

#### **2. Profilaxie secundară a neutropeniei febrile:**

- 2.1. infecții documentate în cursul ciclului precedent cu risc letal, asociate cu neutropenie febrilă;
- 2.2. toleranță dificilă la tratament adjuvant, care compromite intenția curativă, supraviețuirea și supraviețuirea 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. eșec greșă
- 3.5. iradiere accidentală sau intenționată corp întreg - pentru doza de 3 - 10 Gy

#### **TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

**Filgrastimum** - 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{zi}$  s.c. sau i.v. la 24 - 72 ore după administrarea chimioterapiei, continuat până la recuperarea nr. neutrofile considerată suficientă și stabilă.

**Pegfilgrastimum** - se administrează în doză unică fie individualizat 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  fie o doză totală de 6 mg.

#### **MONITORIZARE (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

**1. Profilaxia primară a neutropeniei febrile** - specific fiecărei scheme terapeutice

**2. Profilaxie secundară a neutropeniei febrile** - tratament inițiat la cel puțin 1 săptămână de la administrarea chimioterapiei; menținut în funcție de valorile hemogramei

#### **3. Tratament:**

- Semne vitale temperatură, puls, tensiune arterială
- Diureză, scaun, aport lichide, greutate
- Laborator: hemograma zilnic; funcție hepatică (ASAT; ALAT; bilirubina totală; fosfataza alcalină; gama GT) și renală (uree, creatinină)

- Hemocultura; urocultura; coprocultura; cultura din alte potențiale focare de infecție - în funcție de tabloul clinic

- radiografie toracică; ecografie abdominală sau investigații imagistice specifice ori de câte ori este considerat clinic necesar

#### **CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:**

- **Reacții adverse:** nu este aplicabil
- **Co-morbidități:** nu este aplicabil
- **Non-responder:** nu este aplicabil
- **Non-compliant:** nu este aplicabil

**RELUARE TRATAMENT (condiții)** - tratamentul poate fi repetitiv la fiecare ciclu de chimioterapie

#### **#M6**

##### **PRESCRIPTORI**

*Inițierea se face de către medicii din specialitățile 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 desemnați.*

#### **#B**

##### **DCI: TRASTUZUMABUM**

**DEFINIȚIA AFECȚIUNII:** cancer mamar

**STADIALIZAREA AFECȚIUNII:** 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 performanță ECOG 0 - 2
- speranță de viață > 3 luni
- fracție de ejecție > 50%

#### **TRATAMENT**

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

- Trastuzumab: 4 mg/kg doza de încărcare apoi 2 mg/kg/săpt., până la progresie
- Paclitaxel: 175 mg/m<sup>2</sup> sau 80 mg/m<sup>2</sup>/săptămână, timp de 18 săptămâni
- Docetaxel: 100 mg/m<sup>2</sup> q3 wk X 6.
- se oprește în caz de progresie a bolii sau instalare de efecte secundare severe

#### **MONITORIZARE**

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

- fracția de ejecție 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 și dacă valoarea nu se normalizează, se întrerupe definitiv tratamentul.

#### **CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:**

- metastaze cerebrale netratate
- boli cardiace severe: insuficiență cardiacă, infarct miocardic recent, tulburări de ritm necontrolate de tratament
- insuficiență respiratorie severă

**RELUARE TRATAMENT** - nu se aplică

**PRESCRIPTORI:** medici specialiști oncologie medicală

## **#M5**

### **BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ**

#### **I. Indicațiile tratamentului biologic**

*Boala Crohn:*

- Pacienții adulți cu boala moderat severă care nu au răspuns tratamentului maximal standard (vezi [anexa 1](#)), la cei cu intoleranță sau contraindicații la medicația standard sau cei cu dependență la corticosteroizi.
- Boala Crohn fistulizantă care n-a răspuns la tratamentul convențional complet și corect și în lipsa absceselor
- copii (de la 6 la 17 ani) cu boala moderat severă sau severă atunci când nu au răspuns la tratamentul convențional, inclusiv la tratamentul nutrițional inițial, la medicamente corticosteroidiene și imunosupresoare, sau la pacienții care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora le sunt contraindicate
- Pacienții adulți cu boală Crohn severă cu debut mai devreme de 40 de ani, cu existența unei încărcături inflamatorii mari, cei care au de la debut afectare perianală, care au suferit deja o intervenție chirurgicală pentru o complicație a bolii intestinale sau a căror boală Crohn are un fenotip stenoizant. În aceste cazuri terapia biologică singură sau în asocieră cu un imunodepresant poate constitui prima linie de intervenție.

#### **Colita ulcerativă:**

- colita ulcerativă activă moderată până la severă la pacienți adulți care nu au prezentat răspuns terapeutic la terapia convențională care include corticosteroizi și 6-mercaptopurină (6-MP) sau azatioprină (AZA), sau care nu tolerează sau prezintă contraindicații pentru astfel de terapii.
- colitei ulcerative active severe la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, care au prezentat răspuns inadecvat la terapia convențională care include corticosteroizi și 6-MP sau AZA sau care prezintă intoleranță sau contraindicații medicale pentru astfel de tratamente (indicație aprobată numai pentru Infliximab)
- colita ulcerativă/colita în curs de clasificare severă (fulminantă) terapia convențională 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): pacienții au încă > 8 scaune/zi sau între 3 - 8 scaune și PCR > 45 mg/L, prelungirea corticoterapiei este inutilă și periculoasă și se recomandă apelul urgent la o terapie de salvare (tratament biologic) sau la colectomie.

#### **Criterii de includere:**

*Boala Crohn:*

- consimțământ informat - inclusiv opțiunea pentru unul dintre medicamentele biologice
- boala moderat severă (CDAI) > 220
- criteriile de inflamație prezente (VSH, PCR, Calprotectina etc.)
- Hemograma
- coprocultura, ex. coproparazitologic
- Toxina Clostridium difficile neg.
- Endoscopie Clasică (sau capsulă endoscopică) cu leziuni caracteristice
- Examen histologic caracteristic (de câte ori este posibil)
- eventual examen RMN sau Ecoendoscopie transrectală la pacienții cu fistule perianale
- Avizul medicului Pneumolog de excludere a unei tbc active

#### **Colita ulcerativă**

- Consimțământul informat cu opțiunea pentru produsul biologic preferat
- boala moderat-severă (vezi criteriile Mayo sau Truelove și Witts - [anexa 2](#))
- Prezența documentată a inflamației (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 absența contraindicațiilor tratamentului biologic:** Infecții, inclusiv cu virusurile hepatite sau cytomegalovirus, afecțiuni maligne.

### **Tratamentul de inducție**

- Adalimumab, subcutanat, 160 mg (sau 80 mg) inițial, urmat de 80 mg (sau 40 mg) la 2 săptămâni, la decizia medicului prescriptor, în raport cu severitatea puseului și raportul individual risc: beneficiu (efectul apare mai rapid, dar riscul apariției reacțiilor adverse este mai mare la doza de 160/80 mg.

- Infliximab 5 mg/kg, în perfuzie lentă cu durata de minimum 2 ore, 3 aplicații (la 0, 2 și 6 săptămâni). Același regim de inducție este indicat atât în formele inflamatorii, cât și în formele fistulizante de boală Crohn, precum și în formele moderat-severe și fulminante de RCUH.

### **Terapia de menținere a remisiunii**

Terapia de menținere 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 inițial după completarea perioadei de inducție la infliximab și după 12 săptămâni la adalimumab. În timpul terapiei de menținere, răspunsul terapeutic va fi evaluat, în cazul ambilor agenți biologici, la interval de 6 luni.

### **Boala Crohn**

Răspunsul terapeutic va fi apreciat prin modificarea scorului CDAI și ameliorarea/rezoluția leziunilor endoscopice; ierarhizarea răspunsurilor terapeutice este următoarea:

1	Răspuns clinic (criteriu minimal de răspuns)	Scăderea CDAI cu $\geq 70$ puncte
2	Remisiune clinică	CDAI $< 150$ puncte
3	Răspuns endoscopic	Ameliorarea/cicatrizarea leziunilor mucosale

### **Boala Crohn fistulizantă**

1	Răspuns clinic	Scăderea drenajului fistulei cu $\geq 50\%$
2	Remisiune clinică	Închiderea completă a fistulei

### **Colita ulcerativă**

Răspunsul terapeutic este definit ca reducerea cu peste 50% a scorului inițial (UCDAI), instalarea remisiunii sau trecerea în forma ușoară (în clasificarea Truelove, Witts).

### **Monitorizarea pacienților**

Pacienții vor fi monitorizați de către medicul prescriptor (de preferință pentru Infliximab) sau de către medicii pediatri sau gastroenterologi din teritoriu cu ocazia fiecărei administrări a medicamentului.

Evaluarea la Comisia națională a CNAS se va face după inducție și la fiecare 6 luni. Vor fi prezentate documentele care să ateste răspunsul clinic și menținerea 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 inducție nu se obține 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 puțin 2 luni.

Pierderea răspunsului terapeutic este posibilă la cel puțin 1/3 dintre pacienți. În aceste situații există posibilitatea creșterii dozei (10 mg pentru Infliximab) și 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 și a anticorpilor antiinfliximab care vor permite o strategie adecvată, științifică de ajustare a dozelor sau de schimbare a terapiei.

### **DEFINIREA TRATAMENTULUI CONVENTIONAL MAXIMAL**

**Tratamentul de inducție 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 și cu mai puține 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.

**Menținerea remisiunii** Odată obținută remisiunea clinică sau/și cicatrizarea leziunilor endoscopice, se recomandă reducerea progresivă și oprirea corticosteroizilor. Aceștia nu mențin remisiunea în boala Crohn și nu sunt indicați pentru menținerea remisiunii în RCUH datorită riscului de apariție a unor efecte adverse redutabile (alterarea metabolismului glucidic, osteoporoză, miopatie, sensibilitate la infecții, cataractă, efecte cosmetice etc.). Tratamentul de menținere a remisiunii în formele medii sau severe de boală inflamatorie intestinală are la bază imunosupresoarele. Azatioprina în doză de 2 - 2,5 mg/kgcorp/zi sau 6-mercaptopurina în doză de 1 - 1,5 mg/kgcorp/zi sunt eficiente pentru menținerea 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 menținerea remisiunii în boala Crohn, deoarece are acțiune imediată. Pacienții în tratament cu imunosupresoare trebuie monitorizați atent pentru riscul apariției unor reacții adverse notabile (hipersensibilitate, infecții oportuniste, supresie medulară, toxicitate hepatică, pancreatită acută, afecțiuni maligne). Metotrexatul este contraindicat în sarcină, precum și la pacienții cu afecțiuni hepatice concomitente, inclusiv steatoza/steatohepatita alcoolică și non-alcoolică. Aprecierea eșecului imunosupresoarelor trebuie să țină cont de durata de timp necesară apariției efectului.

**În cazul bolii Crohn fistulizante, terapia convențională adecvată** include antibiotice (ciprofloxacina sau/și metronidazol) și imunosupresoare (azatioprină, 6-mercaptopurină, metotrexat) în doze uzuale, eventual tratament chirurgical.

**În colita ulcerativă/colita în curs de clasificare severă (fulminantă) terapia convențională** 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): pacienții au încă > 8 scaune/zi sau între 3 - 8 scaune și 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 și 0,14 este >= 8, riscul colectomiei este de 75%), prelungirea corticoterapiei este inutilă și periculoasă și 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/](http://www.ibdjohn.com/cdai/) sau clasificarea clinică a American College of Gastroenterology (ACG) a căror corespondență este expusă mai jos.

<b>CDAI</b>	<b>Clasificarea clinică ACG</b>
<b>Remisiune</b> < 150	<b>Remisiune</b> Pacient asimptomatic
<b>Ușoară-moderată</b> 150 - 220	<b>Ușoară-moderată</b> Pacient ambulator Toleranță alimentară bună pentru lichide, solide, fără semne de deshidratare 3 - 4 scaune/zi, cu/fără produse patologice Scădere ponderală < 10% din greutatea inițială Fără anemie, fără febră, frisoane sau mase abdominale palpabile
<b>Moderat-severă</b> 220 - 450	<b>Moderat-severă</b> > 4 scaune/zi, cu/fără produse patologice Durere abdominală Greață/vărsături intermitent Scădere ponderală > 10% din greutatea inițială Anemie, febră, frisoane sau mase abdominale palpabile
<b>Severă-fulminantă</b> > 450	<b>Severă-fulminantă</b> Pacienții care satisfac criteriile de mai sus devenite mai severe și persistente, asociază alterarea stării generale, cașexie, nu răspund la terapia convențională maximală și, în opinia medicului curant, necesită intervenție chirurgicală sau au risc vital

Localizarea și forma clinico-evolutivă a bolii Crohn vor fi încadrate conform clasificării Montreal.

<b>Vârsta pacientului la debutul bolii</b>	A1: < 16 ani A2: 17 - 40 de ani A3: > 40 de ani
<b>Localizarea bolii</b>	L1: ileală L2: colonică L3: ileocolonică L4: tub digestiv superior (se adaugă la L1 - L3 când afectările coexistă)
<b>Forma clinico-evolutivă (fenotipul) bolii</b>	B1: nestructurizantă, nepenetrantă B2: stricturizantă B3: penetrantă p: se adaugă formelor B1 - B3 atunci când coexistă boala perianală

#### **Boala Crohn fistulizantă**



Vor fi considerate pentru tratamentul cu agenți biologici doar formele fistulizante active (cu drenaj permanent/intermitent la nivelul fistulei) care nu au răspuns la terapia adecvată convențională. Înaintea administrării terapiei biologice, se recomandă evaluarea anatomiei fistulei (examen chirurgical sub anestezie, ecografie endorectală, RMN) pentru a exclude prezența unui abces. Prezența unui abces contraindică tratamentul cu agenți biologici. Abcesele trebuie drenate adecvat anterior tratamentului cu agenți biologici.

### **COLITA ULCERATIVĂ-RCUH**

Activitatea RCUH va fi apreciată prin utilizarea scorului Mayo (sau UCDAI) sau a clasificării Truelove și Witts, expuse mai jos.

#### **Scorul Mayo (UCDAI) pentru aprecierea activității colitei ulcerative:**

Numărul de scaune/24 de ore (perioada anterioară declanșării bolii folosește drept comparator)	0: numărul obișnuit de scaune 1: 1 - 2 scaune mai mult ca de obicei 2: 3 - 4 scaune mai mult ca de obicei 3: 5 sau mai multe scaune ca de obicei
Prezența sângelui în scaune	0: fără sânge 1: urme de sânge la unele scaune 2: sânge evident la majoritatea scaunelor 3: scaune care conțin numai sânge
Aspectul endoscopic	0: mucoasă normală 1: eritem, granularitate, diminuarea desenului vascular, friabilitate 2: la fel ca anterior, în plus având eroziuni și dispariția desenului vascular 3: la fel ca mai sus, în plus având ulcerații și sângerări spontane
Aprecierea medicului curant	0: boală în remisiune (pacient asimptomatic) 1: boală ușoară, simptome discrete; se corelează cu subscoruri 0/1 la celelalte criterii 2: boală moderată, simptomatologie mai pronunțată, subscoruri de 1/2 3: boală severă; pacientul necesită internare; majoritatea subscorurilor sunt 3

#### **Clasificarea Truelove și Witts**

Remisiune	Scaune formate, fără produse patologice (în afara tratamentului cortizonic)
RCUH ușoară	1 - 3 scaune/zi, prezența sângelui intermitent în scaun Fără febră, tahicardie, anemie; VSH < 30 mm/h
RCUH moderată	Criterii intermediare între forma ușoară și severă
RCUH severă	> 6 scaune/zi, prezența sângelui la majoritatea emisiilor de fecale, temperatura > 37.5 °C, AV > 90/min, scăderea hemoglobinei cu > 75% față de

	normal, VSH > 30 mm/h
<b>RCUH fulminantă</b>	> 10 scaune/zi, prezența sângelui la toate emisiile de fecale, temperatura > 37.5 °C, AV > 90/min, scăderea hemoglobinei cu > 75% față de normal, VSH > 30 mm/h, pacienți care au necesitat transfuzii de sânge

**Prescriptori:** tratamentul se prescrie și se monitorizează de către medicul în specialitatea gastroenterologie și medicină internă (unități sanitare nominalizate de Ministerul Sănătății).

Pentru administrarea agenților biologici trebuie obținut și semnat **Formularul de Consimțământ Informat al Pacientului existent în vigoare la CNAS.**

**Dosarul Pacientului** va conține toate documentele din regulamentul în vigoare la CNAS.

## #B

### DCI: DASATINIBUM

**Definiția afecțiunii** - Leucemia mieloidă cronică (LMC)

**Stadializarea afecțiunii** - Afecțiunea are 3 faze: cronică, accelerată și blastică

Stadializare OMS a leucemiei mioide cronice (3)

Faza cronică	Faza accelerată 1	Faza blastică 1
<ul style="list-style-type: none"> <li>Blasti &lt; 10% în sângele periferic și mai puțin de 5% din celule din măduva osoasă</li> <li>Leucocitoza pe frotiu de sânge periferic</li> <li>Media numărului de leucocite aprox. <math>170 \times 10^9/l</math></li> <li>Basofilie importantă</li> <li>Eozinofilia poate fi prezentă</li> <li>Monocitele usual mai puțin de 3%</li> <li>Numărul de trombocite este normal sau crescut</li> <li>Trombocitopenia este neobișnuită (excepție)</li> <li>Proliferarea este în mare măsură limitată la țesutul hematopoietic, în primul rând sânge, măduvă osoasă, splină și ficat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Blastii reprezintă între 10% până la 19% din numărul de leucocite în sângele periferic și/sau celulele nucleate din măduva osoasă</li> <li>Bazofilia</li> <li>Trombocitopenie periferică <math>\geq 20\%</math></li> <li>Trombocitopenie persistentă (<math>&lt; 100 \times 10^9/L</math>) fără legătură cu terapia sau trombocitoza persistentă (<math>&gt; 1000 \times 10^9/L</math>) non-responsivă la tratament</li> <li>Splenomegalia și creșterea numărului de leucocite care nu răspund la terapie</li> <li>Evidența citogenică a evoluției clonice</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnostic bazat pe unul sau mai multe criterii</li> <li>blastii reprezintă <u>&gt; 20%</u> din leucocitele periferice sau din celulele nucleate din măduva osoasă</li> <li>proliferare blastică extramedulară</li> <li>aglomerări de blaști în biopsia de măduvă osoasă</li> </ul>

#### Criteria de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

**Dasatinib** este indicat pentru tratamentul adulților cu leucemie mieloidă cronică (LMC), aflați în fază cronică, accelerată sau blastică cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare, inclusiv la mesilat de imatinib. (4)

**Dasatinib** este de asemenea indicat pentru tratamentul adulților cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) și LMC în fază blastică limfoidă cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare. (4)

TIMPUL	EȘEC 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 puțin decât răspuns citogenetic parțial (RCP) (Ph 35 > %)
18 luni de la diagnostic	Mai puțin decât răspuns citogenetic complet (RCC)
La orice moment după inițierea tratamentului	Pierderea RHC (confirmată la două ocazii diferite cu excepția cazului în care se asociază cu evoluția spre FA sau CB) Pierderea RCC (confirmată la două ocazii diferite cu excepția cazului în care se asociază cu pierderea RHC sau cu evoluție spre FA sau CB) Mutații ce conferă grad înalt de rezistență la Imatinib

**Tabel 1** - Definiția operațională a eșecului terapeutic, adaptat după Baccarani et al., Blood, 2006; 108:1809-20.

**Vârsta:**

Uz pediatric: DASATINIB nu este recomandat a se folosi la copii și adolescenți sub 18 ani din cauza lipsei de date de siguranță și eficacitate (vezi pct. 5. 1). (4)

Pacienți vârstnici: nu au fost observate la acești pacienți diferențe farmacocinetice relevante clinic legate de vârstă. La pacienții vârstnici, nu este necesară recomandarea specifică a dozei. (4)

**Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament); Doze și mod de administrare**

<b>Tabelul 7                      Ajustarea dozei pentru neutropenie și trombocitopenie</b>		
LMC în fază cronică (doză de start 100 mg o dată pe zi)	NAL < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l și/sau Plachete < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Se oprește tratamentul până când NAL >= 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l și plachetele >= 50 x 10 <sup>9</sup> /l. 2. Se reia tratamentul la doza de start inițială. 3. Dacă plachetele < 25 x 10 <sup>9</sup> /l și/sau recurența NAL < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l pentru > 7 zile, se repetă pasul 1 și se reia tratamentul la doză redusă de 80 mg o dată pe zi (al doilea episod) sau se oprește tratamentul (al treilea episod).
LMC în fază accelerată sau blastică și LAL Ph+ (doză de start 70 mg de două ori pe zi)	NAL < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l și/sau Plachete < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Se verifică dacă citopenia e legată de leucemie (aspirat de măduvă sau biopsie). 2. Dacă citopenia nu este legată de leucemie, se oprește tratamentul până când NAL > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l și plachetele > 20 x 10 <sup>9</sup> /l și se reia tratamentul la doza de start inițială. 3. Dacă citopenia revine, se repetă pasul 1 și 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 creșterea 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 dimineața 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 dimineața și unul seara.

Creșterea sau scăderea dozei este recomandată pe baza răspunsului pacientului și a tolerabilității.

Creșterea dozei:

În studiile clinice la adulți cu LMC și pacienți LAL Ph+, a fost permisă creșterea 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 pacienții care nu au obținut 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 creștere hematopoetic la pacienții cu mielosupresie rezistentă. Recomandările de modificare a dozei sunt rezumate în Tabelul 7.

NAL: număr absolut de neutrofile

Reacții adverse non-hematologice:

Dacă se produc reacții adverse non-hematologice severe la Dasatinib, tratamentul trebuie întrerupt până când evenimentul este rezolvat. Apoi, tratamentul poate fi reluat la o doză redusă în funcție de severitatea evenimentului inițial.

#### **Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

##### **RĂSPUNS HEMATOLOGIC COMPLET (6)**

Evaluare hematologică la 2 săptămâni până la obținerea răspunsului complet și confirmat, ulterior odată la 3 luni, dacă nu există altă indicație\*2)

- Trombocite < 450 x 10<sup>9</sup>/L
- Leucocite < 10 x 10<sup>9</sup>/L
- Fără granulocite imature și < 5% bazofile
- Splină nepalpabilă

##### **RĂSPUNSUL CITOGENETIC**

**Evaluare la 6 luni până la obținerea răspunsului citogenetic complet, ulterior cel puțin odată la 12 luni.\*2)**

- |X| COMPLET: 0% metafaze Ph+
- |\_ |
- |\_ | PARȚIAL: 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 internaționale.  
COMPLET: transcript necuantificabil și nedetectabil; MAJOR:  $\leq 0.1$

**Se determină o dată la 3 luni.**

**Criterii de excludere din tratament:**

- **Reacții adverse:** când efectele adverse nu pot fi combătute prin modificări ale dozei sau întreruperi temporare ale tratamentului (vezi tabelul)
- **Co-morbidități** - hipersensibilitatea la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- **Non-responder** - în cazul evoluției bolii sau lipsei răspunsului hematologic sau citogenetic, după ce s-a încercat creșterea dozei
- **Non-compliant**

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

**#M6**

**Prescriptori**

*Inițierea se face de către medicii din specialitățile 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 desemnați.*

**#B**

**DCI: CETUXIMABUM**

**DEFINIȚIA AFECȚIUNII:** Cancer colorectal metastazat care exprimă receptorul pentru factorul de creștere epidermică (RFCE)/KRAS fără mutație.

**STADIALIZAREA AFECȚIUNII:** cancer colorectal stadiul IV

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

Cetuximab este indicat în tratamentul pacienților cu cancer colorectal metastatic în asociere cu irinotecan, în caz de eșec al terapiei cu irinotecan.

**TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

Erbix se administrează o dată pe săptămână. Prima doză este de 400 mg cetuximab pe mp de suprafață corporală. Fiecare dintre dozele săptămânale ulterioare este de câte 250 mg/mp. Înaintea primei perfuzii, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu un antihistaminic.

Această premedicație 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 reacții cutanate severe, terapia cu cetuximab trebuie întreruptă sau reduse dozele.

**MONITORIZARE TRATAMENT (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

Este necesară monitorizarea atentă în timpul perfuziei și urmărirea pacientului cel puțin 1 oră după încheierea perfuziei. Este recomandată acordarea unei atenții deosebite în cazul pacienților cu un status redus al performanțelor fizice și cu patologie cardio-pulmonară preexistentă.

Se recomandă determinarea concentrațiilor serice de electroliți înaintea tratamentului cu cetuximab și periodic în timpul tratamentului.

Se recomandă instituirea unui tratament de substituție electrolică.

**CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:**

- **Reacții adverse** - Incidența următoarelor reacții severe
  - reacții legate de perfuzie
  - tulburări respiratorii
  - reacții cutanate

- tulburări electrolitice

- **Co-morbidități:** afecțiuni cardiace sau pulmonare, afecțiuni hematologice, funcție renală sau hepatică modificată.

- **Non-responder:** nu sunt disponibile date publicate

- **Non-compliant:** nu este cazul

## **RELUARE TRATAMENT (condiții) - NA**

### **PRESCRIPTORI**

- medici specialiști oncologie medicală

**DEFINIȚIA AFECȚIUNII:** Cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului

**STADIALIZAREA AFECȚIUNII:** Cancer cu celule scuamoase avansat local al capului și gâtului

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

Cetuximab este indicat în asociere cu radioterapia, în tratamentul cancerelor epidermoide de cap și gât;

### **TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):**

Se recomandă începerea tratamentului cu cetuximab (Erbix) cu o săptămână înaintea radioterapiei și continuarea tratamentului cu cetuximab până la sfârșitul perioadei de radioterapie.

Erbix se administrează o dată pe săptămână. Prima doză este de 400 mg cetuximab pe m<sup>2</sup> de suprafață corporală. Fiecare dintre dozele săptămânale ulterioare este de câte 250 mg/m<sup>2</sup>. Înaintea primei perfuzii, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu un antihistaminic. Această premedicație este recomandată înaintea tuturor perfuziilor ulterioare.

Dacă în timpul tratamentului cu Erbix apar reacții cutanate severe, terapia cu cetuximab trebuie întreruptă sau reduse dozele (vezi RCP secțiunea 4.4 reacții cutanate).

### **MONITORIZARE (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

Este necesară monitorizarea atentă în timpul perfuziei și urmărirea pacientului cel puțin 1 oră după încheierea perfuziei (vezi RCP secțiunea 4.4 Atenționări speciale și precauții speciale pentru utilizare)

Este recomandată acordarea unei atenții deosebite în cazul pacienților cu un status redus al performanțelor fizice și cu patologii cardio-pulmonară preexistentă.

Se recomandă determinarea concentrațiilor serice de electroliți înaintea tratamentului cu cetuximab și periodic în timpul tratamentului.

Se recomandă instituirea unui tratament de substituție electrolitică.

### **CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:**

- **Reacții adverse** - Incidența următoarelor reacții severe
  - reacții legate de perfuzie
  - tulburări respiratorii
  - reacții cutanate
  - tulburări electrolitice

- **Co-morbidități:** afecțiuni cardiace sau pulmonare, afecțiuni hematologice, funcție renală sau hepatică modificată

- **Non-responder:** nu sunt disponibile date publicate

**PRESCRIPTORI:** medici specialiști oncologie medicală

**DCI: SORAFENIBUM**

## **Definiția afecțiunii - Carcinomul Hepatocelular**

**Stadializarea Carcinomului Hepatocelular** - La nivel global se utilizează mai multe sisteme de stadializare a HCC fără un consens absolut.

**Criterii de inițiere a tratamentului cu sorafenib** - carcinom hepatocelular inoperabil

**Tratamentul cu sorafenib este indicat în Carcinomul Hepatocelular pentru următoarele categorii de pacienți:**

- Cu afecțiune nerezecabilă
- Cu afecțiune potențial rezecabilă dar care refuză intervenția chirurgicală
- Inoperabili datorită statusului de performanță sau co-morbidităților (afecțiune localizată). Nu este recomandat pentru pacienții de pe lista de așteptare pentru transplantul hepatic

\* **Atenționare:** Datele de siguranță pentru pacienții Clasă Child - Pugh Class B sunt limitate. Se va utiliza cu precauție extremă la pacienții cu niveluri crescute de bilirubină.

Pacienții pediatrici: Nu au fost studiate siguranța și eficacitatea terapiei cu Nexavar(R) la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani).

Contraindicații: Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți

### **Tratament**

**Doza recomandată și mod de administrare:** Doza recomandată pentru adulți este de 800 mg zilnic (câte două comprimate de 200 mg de două ori pe zi)

Pacienții vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (peste 65 ani)

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Nu există date privind pacienții care necesită dializă.

Insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (Child-Pugh A și B). Nu există date privind pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C).

**Ajustări ale dozei:** În vederea controlului reacțiilor 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 atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

### **Monitorizarea tratamentului**

Evaluare clinică, imagistică (echografie, CT), biochimică, la maxim 3 luni sau în funcție de simptomatologie.

### **Criterii de excludere din tratament**

Reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacțiilor adverse apărute în timpul tratamentului.

## **#M6**

### **Prescriptori**

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

## **#B**

### **Definiția afecțiunii: Carcinomul Renal**

**Stadializarea Carcinomului Renal:** Stadiul IV: Boala metastatică

**Criterii de inițiere a tratamentului** - Tratamentul pacienților cu cancer renal avansat după eșecul terapiei cu Interferon sau interleukină 2 sau la pacienți considerați neeligibili pentru terapia cu interferon

## Tratament

**Doza recomandată și mod de administrare:** Doza recomandată pentru adulți este de 800 mg zilnic (câte două comprimate de 200 mg de două ori pe zi)

Pacienții vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (peste 65 ani)

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Nu există date privind pacienții care necesită dializă.

**Ajustări ale dozei:** În vederea controlului reacțiilor 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 atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

## Monitorizare

Evaluare clinică, imagistică (echografie, CT), biochimică, la maxim 3 luni sau în funcție de simptomatologie.

## Criterii de excludere din tratament

Reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacțiilor adverse apărute în timpul tratamentului.

## #M6

### Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitățile oncologie medicală.

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

## #M3

### **PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI \*\*\*\*ETANERCEPTUM (L039M)**

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

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

### **I. Criterii de includere a pacienților cu artrita idiopatică juvenilă în tratamentul cu blocați de TNF $\alpha$ (\*\*\*\*Etanerceptum),**

- este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii:

1. vârsta:

1.1. pacienți cu vârsta între 4 - 18 ani

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

2.1. cel puțin 5 articulații tumefiate și

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

2.3. prezența manifestărilor de mai sus în ciuda tratamentului cu: **Methotrexat** în doză de 0,6 mg/kg/săptămână sau 10 - 15 mg/m<sup>2</sup>/săptămână fără a depăși doza de 20 mg/săptămână (doza adultului) timp de 3 luni sau au prezentat reacții adverse inacceptabile la acesta **sau Sulfasalazina** în doză de 50 mg/kg/zi timp de 3 luni sau, au prezentat reacții adverse inacceptabile la aceasta **sau**

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



3. reacții adverse la alți antagoniști ai TNF.

## **II. Schema terapeutică cu blocanți de TNF $\alpha$**

- Tratamentul cu **Etanerceptum** în doză de 0,4 mg/kg, administrat subcutanat de două ori pe săptămână, va fi efectuat, potrivit schemei terapeutice, sub supravegherea medicului curant și va fi continuat în principiu pe o durată nelimitată, evaluările fiind făcute la intervale de 6 luni, cu condiția ca tratamentul să se fi dovedit eficient. Dacă la 6 luni de la inițiere nu se înregistrează ameliorarea conform ACR 30 - Pedi, bolnavul va fi declarat non-responder, iar tratamentul va fi întrerupt.

## **III. Evaluarea răspunsului la tratament cu blocanți de TNF $\alpha$**

1. Pe baza evoluției scorurilor din sistemul CSD (Core Set Data of American College of Rheumatology, 1997, adaptat): număr total de articulații afectate, scara vizuală analogă/pacient (SVAp), scara vizuală analogă/medic (SVAm), CHAQ, VSH și CRP.

a. Definiția **ameliorării**:

a.1.  $\geq 30\%$  reducere a scorului în cel puțin 3 din cele 5 criterii și (eventual);

a.2.  $\geq 30\%$  creștere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii.

b. Definiția **agravării** (puseului):

b.1.  $\geq 30\%$  creștere a scorului în cel puțin 3 din cele 5 criterii și (eventual)

b.2.  $\geq 30\%$  reducere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii sau

b.3 cel puțin 2 articulații rămase active.

2. Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ): mod de calculare

Sistemul presupune evaluarea activităților copilului prin calificative de la 0 - 3 (0 = situația cea mai bună, perfect sănătos; 1 = cu puțină dificultate; 2 = cu multă dificultate; 3 = situația cea mai rea, bolnavul nu poate efectua ceea ce i se cere), pentru următoarele 8 domenii:

a. Îmbrăcare

b. Ridicare

c. Alimentație

d. Deplasare

e. Igienă

f. Realizarea scopurilor

g. Prehensiune

h. Activități cotidiene

NOTĂ:

Scorul total CHAQ este suma sau media aritmetică a celor 8 calificative.

\* În practica pediatrică, punctul "f" (realizarea scopurilor) nu este de regulă luat în calcul, considerându-se că punctul "h" acoperă și răspunsul la acesta.

3. VSH la 1 h (mm).

4. CRP (dozare cantitativă - se va specifica valoarea normală prin metoda utilizată)

## **IV. Criterii de excludere din tratamentul cu blocanți de TNF alfa a pacienților:**

1. fete gravide, care alăptează sau active din punct de vedere sexual și care nu utilizează mijloace contraceptive eficiente;

2. infecții severe precum: sepsis, abcese, infecții oportuniste, infecție a unei proteze articulare aflate in situ etc;

3. tuberculoză activă

4. afecțiuni maligne

5. bolnavi cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA III - IV)

6. bolnavi cu LES sau sindroame lupus-like

7. reacții de hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienți (anafilaxie, reacții anafilactoide)

## **V. Precauțiuni**

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

*Etanerceptum nu se va administra concomitent cu alte medicamente anti-TNF și nici cu alți agenți biologici.*

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

*Se recomandă ca bolnavii să fie complet vaccinați în prealabil, în acord cu schemele de vaccinare din programele naționale.*

#### **NOTĂ:**

*1. Medicul curant specialist pediatru sau reumatolog care au dreptul de a prescrie tratament, completează fișa pacientului care conține date despre: diagnosticul cert de artrită idiopatică juvenilă după criteriile ACR, confirmat într-un centru universitar; istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluție sub tratament, data inițierii și data opririi tratamentului); recomandarea tratamentului cu agenți biologici (justificare); starea clinică (număr de articulații dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficiente funcționale) și nivelul reactanților de fază acută (VSH, CRP).*

*2. La inițierea tratamentului cu agenți biologici, este obligatorie menționarea rezultatului testării Quantiferon TB Gold Test (teste imunologice de tip IGRA = interferon gamma release assay).*

*3. Medicul curant care întocmește dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale furnizate, având obligația de a păstra copii după documentele sursă ale pacientului și a le pune la dispoziția Comisiei de experți la solicitarea acesteia. Va fi asigurat permanent caracterul confidențial al informației despre pacient. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ privind tratamentul aplicat și prelucrarea datelor sale medicale în scopuri științifice și medicale.*

#### **#M3**

### **PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTRITA PSORIAZICĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI \*\*\*\*INFLIXIMABUM, \*\*\*\*ADALIMUMABUM, \*\*\*\*ETANERCEPTUM, (L040M)**

#### **I. Definiția afecțiunii/Stadializarea afecțiunii**

*Artropatia psoriazică (AP) este o artropatie inflamatorie cu prevalență cuprinsă între 0,1 și 1% ce apare la aproximativ o treime din bolnavii afectați de psoriazis, având o distribuție egală între sexe. Artropatia psoriazică este recunoscută a avea potențial eroziv și distructiv la aproximativ 40 - 60% din pacienți, cu o evoluție progresivă încă din primul an de la diagnostic. Asemănător cu artrita reumatoidă, artropatia psoriazică poate produce leziuni articulare cronice, deficit funcțional și un exces de mortalitate, cu costuri medicale și sociale semnificative.*

#### **II. Tratament, monitorizare, criteriile de includere și excludere**

*Tratamentul remisiv (de fond) al artritei psoriazice este obligatoriu în toate formele active ale bolii și trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic).*

*Cele mai utilizate terapii remisive sunt reprezentate de:*

*- **Methotrexatum** - doza maximă uzuală: 20 mg/săptămână, reprezintă de obicei preparatul remisiv de primă alegere, cu excepția cazurilor când este contraindicat sau nu este disponibil pe piața farmaceutică;*

*- **Leflunomidum** - 20 mg/zi, poate fi prescris inclusiv ca primă alegere, fiind o alternativă la MTX, sau când MTX este contraindicat sau nu este disponibil pe piața farmaceutică;*

*- **Sulfasalazinum** - doza de întreținere uzuală minim 2 g/zi (funcție de toleranță), poate fi prescris inclusiv ca primă alegere, fiind o alternativă la MTX sau când MTX este contraindicat sau nu este disponibil pe piața farmaceutică;*

*- **Ciclosporinum** 3 - 5 mg/kgc/zi;*

*În funcție de particularitățile cazului tratat și de gradul de activitate al bolii, medicul curant formulează schema de tratament și indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asocieră.*

*În funcție de evoluție, care este monitorizată, clinic și biologic, de obicei lunar, dar cel puțin 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 și poate încadra cazul ca non responder sau parțial responder la tratamentul remisiv clasic, situație în care se poate indica utilizarea terapiei blocante de TNF alfa.

### **Criterii de includere a pacienților cu artropatie psoriazică în tratamentul cu blocați de TNF $\alpha$ (\*\*\*\*Infliximabum, \*\*\*\*Adalimumabum, \*\*\*\*Etanerceptum)**

1. Diagnostic cert de artropatie psoriazică.

2. Pacienți cu artropatie psoriazică severă, activă, non responsivă la tratamentul remisiv clasic corect administrat, atât ca doze cât și durată a terapiei. Un pacient cu artropatie psoriazică poate fi considerat ca non responder la terapia remisivă clasică în cazul persistenței semnelor și simptomelor de artropatie psoriazică activă, în ciuda a cel puțin 2 cure terapeutice cu câte un preparat remisiv, administrat la dozele maxime recomandate, respectiv: 20 mg/săptămână pentru Methotrexatum; 20 mg/zi pentru Leflunomidum; 2000 mg/zi pentru Sulfasalazinum; 3 - 5 mg/kgc/zi pentru Ciclosporinum - timp de cel puțin 12 săptămâni fiecare;

3. Forma activă de artropatie psoriazică se definește ca prezența a cel puțin 5 articulații dureroase și tumefiate (evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 78 articulații dureroase și 76 articulații tumefiate; prezența dactilitei sau a entezitei se cuantifică ca o articulație), în cel puțin 2 ocazii diferite, separate între ele printr-un interval de cel puțin o lună, împreună cu cel puțin 2 criterii din următoarele 4:

a. VSH > 28 mm la o oră;

b. proteina C reactivă > 20 mg/l (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative);

c. evaluarea globală a pacientului privind evoluția bolii (pe o scală de 0 - 10, care notează cu 0 = boala inactivă și 10 = boala foarte activă), cu un scor între 6 și 10;

d. evaluarea globală a medicului privind evoluția bolii (pe o scală de 0 - 10, care notează cu 0 = boala inactivă și 10 = boala foarte activă), cu un scor între 6 și 10.

4. Înaintea inițierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu artrita psoriazică de a dezvolta tuberculoza, în condițiile în care această populație are risc mare de TB. Evaluarea riscului va cuprinde anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA - Quantiferon TB Gold. Pentru pacienții testați pozitiv la Quantiferon se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei cu hidrazida sau rifampicina. Terapia biologică se poate iniția după minim o lună de tratament profilactic.

Ținând cont de riscul reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice se impune la inițierea terapiei cu un agent biologic screening pentru Ag HBs și Ac VHC.

### **Scheme terapeutice cu blocați de TNF $\alpha$**

La bolnavii la care sunt îndeplinite criteriile privind inițierea terapiei cu blocați TNF medicul curant va alege, funcție de particularitățile cazului și caracteristicile produselor disponibile, preparatul blocant TNF, pe care îl consideră adecvat, urmând apoi schema proprie de administrare pentru fiecare dintre acestea, astfel:

1. \*\*\*\***Infliximabum**: se poate utiliza asociat cu Methotrexatum (atunci când acesta nu este contraindicat, din motive de toleranță și dacă acesta este disponibil pe piața farmaceutică), în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. În caz de răspuns insuficient se poate crește treptat doza de infliximabum până la 10 mg/kgc sau se poate reduce intervalul dintre administrări până la 4 - 6 săptămâni.

2. \*\*\*\* **Etanerceptum**: 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat; se poate utiliza asociat cu Methotrexatum (atunci când acesta nu este contraindicat, din motive de toleranță și dacă acesta este disponibil pe piața farmaceutică).

3. \*\*\*\* **Adalimumabum**: 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat. Se poate utiliza asociat cu Methotrexatum (atunci când acesta nu este contraindicat din motive de toleranță și dacă acesta este disponibil pe piața farmaceutică).

În cazul în care preparatul blocant TNF nu se folosește asociat cu Methotrexatum, medicul curant poate indica, funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv clasic.

### **Evaluarea răspunsului la tratamentul cu blocați de TNF $\alpha$**

Tratamentul biologic anti TNF alfa este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei.

Evaluarea răspunsului la tratament se face la fiecare 24 săptămâni de tratament efectiv.

Răspunsul la tratament este apreciat prin urmărirea modificărilor numărului de articulații tumefiate și/sau dureroase, a reactanților de fază acută a inflamației, a evaluării globale a pacientului și a medicului.

Pacientul este considerat ameliorat și poate continua tratamentul cu condiția existenței unui răspuns terapeutic, definit ca o ameliorare a cel puțin 2 parametri din cei 4 urmăriți (între care cel puțin un scor articular), în lipsa înrăutățirii oricărui parametru urmărit.

1. Ameliorarea se definește prin:

1.1. scăderea cu cel puțin 30% a scorurilor articulare (nr. articulații dureroase, nr. articulații tumefiate);

1.2. scăderea cu cel puțin o unitate a evaluărilor globale (VAS) (pacient și medic);

2. Înrautățirea se definește prin:

2.1. creșterea cu peste 30% a scorurilor articulare (nr. articulații dureroase, nr. articulații tumefiate);

2.2. creșterea cu o unitate sau mai mult a evaluărilor globale (VAS) (pacient și medic).

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca non responder sau parțial responder la tratamentul administrat.

Se consideră cazul ca **non responder/responder parțial** dacă după 24 săptămâni de tratament nu îndeplinește criteriile de ameliorare menționate anterior sau prezintă un criteriu de înrăutățire.

În aceste condiții, în cazul DCI infliximabum se poate reduce intervalul dintre administrări la 4 - 6 săptămâni sau se crește doza cu reevaluare ulterioară.

La pacienții non responderi la tratamentul biologic administrat sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea respectivului tratament, în baza unui referat medical justificativ, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune inițierea tratamentului biologic cu un alt preparat anti TNF alfa (pe care pacientul nu l-a mai încercat).

În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariția unei reacții 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.

**Complexitatea și riscurile terapiei biologice impun supravegherea permanentă a pacientului de către medicul curant într-un centru de specialitate reumatologie.**

#### **Criterii de excludere din tratamentul cu blocați de TNF alfa a pacienților:**

1. pacienți cu infecții severe precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste;
2. pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);
3. antecedente de hipersensibilitate la infliximabum, la etanerceptum, la adalimumabum, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții 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;
7. copii cu vârsta între 0 - 17 ani (în cazul DCI infliximabum și DCI adalimumabum);
8. afecțiuni maligne;
9. pacienți cu lupus sau sindroame asemănătoare lupusului;
10. orice contraindicații recunoscute ale blocaților de TNF alfa
11. Terapia PUVA cu doze mai mari de 1000 jouli.

#### **Precauții pentru tratamentul cu blocați de TNF alfa a pacienților:**

Blocații TNF se evită la pacienții cu infecție cronică VHB datorită posibilității reactivării infecției virale și se folosesc cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu avizul și recomandarea terapeutică a medicului hepatolog/boli infecțioase și cu monitorizare atentă.

### **III. Prescriptori:**

1. Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu [Hotărârea Guvernului nr. 720/2008](#) pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul

ambulatoriu, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, completează personal și semnează fișa pacientului care conține date despre: diagnosticul cert de artropatie psoriazică după criteriile ACR; istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluție sub tratament, data inițierii și data opririi tratamentului); recomandarea tratamentului cu agenți biologici (justificare); starea clinică (număr de articulații dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcționale), nivelul reactanților de fază acută a inflamației (VSH, CRP cantitativ) și avizul medicului pneumolog.

Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient este completată direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

**Pentru inițierea terapiei biologice se impune certificarea de către un medic în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) a diagnosticului, a gradului de activitate al bolii și a necesității instituirii tratamentului biologic. În acest sens, la dosarul de inițiere a terapiei biologice se va anexa copia biletului de externare semnat și parafat de un medic în specialitatea reumatologie și avizat de șeful de secție al clinicii universitare sau al centrului de reumatologie.**

2. Medicul curant care întocmește integral dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale furnizate, având obligația de a păstra copii după documentele sursă ale pacientului și a le pune la dispoziția Comisiei de experți de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, la solicitarea acesteia. Va fi asigurat permanent caracterul confidențial al informației despre pacient. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ privind tratamentul aplicat.

#### Algoritm de tratament artropatie psoriazică

<b>Terapii de fond</b>	
Methotrexatum 20 mg/săpt.	
Leflunomidum 20 mg/zi	
Sulfasalazinum 2000 mg/zi	
Ciclosporinum 3 - 5 mg/kg	
v	
Boala activă după minim 2 cure DMARS la doze maxime recomandate/tolerate minim 12 săpt.:	
>= 5 articulații dureroase și tumefiate	
>= 2 din următoarele 4	> 2 evaluări
VSH > 28 mm/h	repetate
la interval de minim o lună	
CRP > 20 mg/l	
VAS pacient > 6	
VAS medic > 6	
v	
Inițiere anti TNF alfa:	
Infliximabum 5 mg/kg PEV la 0, 2, 6 săpt.	
Etanerceptum 25 mg sc x 2/săpt. sau 50 mg/săpt.	> asociate cu MTX
Adalimumabum 40 mg sc x 2/lună	
v	
Reevaluare la 24 săpt.	
v	
Ameliorarea se definește:	
scăderea cu cel puțin 30% a scorurilor articulare;	
scăderea cu cel puțin o unitate a evaluărilor globale (VAS)	
v	

| Înărăutăățirea se definește: |  
| creșterea cu cel puțin 30% a scorurilor articulare; |  
| creșterea cu cel puțin o unitate a evaluărilor globale (VAS) |  
|\_\_\_\_\_|

### #M3

## **PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN SPONDILITA ANCHILOZANTĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENŢILOR BIOLOGICI \*\*\*\*INFLIXIMABUM, \*\*\*\*ADALIMUMABUM, \*\*\*\*ETANERCEPTUM (L041M)**

### **I. Definiția afecțiunii/Stadializarea afecțiunii**

**Spondilita anchilozantă (SA)** este o boală inflamatoare cronică care interesează predominant coloana vertebrală, dar și articulațiile periferice, caracteristica majoră a bolii fiind afectarea precoce a articulațiilor sacroiliace. Impactul socio-economic al SA este reprezentat de:

1. prevalență (1%), debutul la vârste tinere (18 - 30 ani), în perioada cea mai productivă a vieții;
2. evoluție rapid progresivă spre anchiloză și invaliditate ce determină pensionarea în primul an după diagnostic a 5% dintre pacienți, iar 80% dintre pacienți devin invalizi după 10 ani; speranța de viață a pacienților este redusă cu 5 - 10 ani
3. costuri indirecte mari (aproximativ 75%) prin pensionare înaintea limitei de vârstă, invaliditate severă ce nu le permite autoîngrijirea, pacienții având frecvent nevoie de însoțitor

### **II. Tratament, monitorizare, criterii de includere și excludere**

Tratamentul spondilitei anchilozante trebuie ghidat în funcție de:

- a. Manifestări clinice actuale ale bolii (axiale, periferice, extraarticulare)
- b. Simptomatologia pacientului și factori de prognostic
  - activitatea bolii/inflamație
  - durere
  - nivel de funcționalitate/dizabilitate
  - afectarea articulațiilor coxofemorale, anchilozele la nivelul coloanei
- c. factori individuali (sex, vârstă, comorbidități, medicație concomitentă)
- d. dorințele și expectativele pacientului.

Cele mai utilizate terapii sunt:

- **Antiinflamatoarele non steroidiene (AINS)** - au fost primele și pentru mult timp singurele medicamente folosite în tratamentul pacienților cu spondilită. Evaluarea eficacității AINS necesită administrarea unor doze maxime pe o perioadă de minimum de 2 - 6 săptămâni.
- **Medicamentele ce modifică evoluția bolilor reumatice - DMARDs**
- **Sulfasalazinum** - este cel mai folosit DMARDs în spondilita anchilozantă, cu nivel de indicație în tratamentul formei periferice. Nu influențează evoluția formelor axiale sau entezitele. Doza eficientă de sulfasalazinum este de 2 - 3 g/zi oral, tratamentul fiind inițiat cu 500 mg/zi și crescut progresiv până la doza eficientă. Se consideră non responder la SSZ lipsa de ameliorare după 4 luni de tratament.

### **Terapia anti-TNF $\alpha$**

Terapia biologică a modificat prognosticul pacienților cu SA, determinând nu doar ameliorări semnificative ale activității bolii ci și oprirea evoluției bolii într-un stadiu avantajos permițând reintegrarea socială a pacienților tineri condamnați la invaliditate, cu scăderea costurilor totale și în special a celor indirecte datorate handicapului și echilibrarea balanței cost/beneficiu.

**Criterii de includere a pacienților cu spondilită anchilozantă în tratamentul cu blocați de TNFalfa (\*\*\*\*Infliximabum, \*\*\*\*Adalimumabum, \*\*\*\*Etanerceptum):**

1. **Diagnostic cert** de spondilită anchilozantă conform criteriilor New York (1984) modificate:
  - a. durere lombară joasă și redoare matinală de peste 3 luni care se ameliorează cu efortul și nu dispare în repaus,
  - b. limitarea mișcării coloanei lombare în plan sagital și frontal,
  - c. limitarea expansiunii cutiei toracice,
  - d.1. sacroilita unilaterală grad 3 - 4,
  - d.2. sacroilita bilaterală grad 2 - 4;

Diagnosticul cert de spondilită anchilozantă presupune prezența criteriului imagistic (radiologic, RMN) asociat cel puțin unui criteriu clinic.

## **2. Boală activă și severă**

- a. BASDAI  $\geq 6$  de cel puțin 4 săptămâni,
- b. VSH  $> 28$  mm/h,
- c. proteina C reactivă  $> 20$  mg/l sau de 3 ori valoarea normală (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative).

## **3. Eșecul terapiei tradiționale:**

- a. cel puțin 2 AINS administrate continuu cel puțin 3 luni fiecare, la doze maxim recomandate sau tolerate pentru pacienții cu forme axiale. Pacienții cu afectare axială nu au nevoie de DMARD (sulfasalazinum) înainte de terapia biologică
- b. AINS și sulfasalazinum în formele periferice, cel puțin 4 luni de tratament la doze maxim tolerate (3 g/zi)
- c. răspuns ineficient la cel puțin o administrare de corticosteroid injectabil local în artritele periferice și/sau entezitele active, dacă este indicată.

**4. Prezența afectărilor articulațiilor coxofemorale și a manifestărilor extraarticulare reprezintă factori adiționali ce permit administrarea terapiei anti TNF la un scor mai mic de activitate al bolii cu un BASDAI  $\geq 4$**

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu spondilită anchilozantă de a dezvolta tuberculoză, în condițiile în care această populație are risc mare de TB. Evaluarea riscului va cuprinde anamneza, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA - QuantiFERON TB Gold. Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei cu hidrazidă sau rifampicină. Terapia biologică se poate iniția după minim o lună de tratament profilactic.

Ținând cont de riscul reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice se impune la inițierea terapiei cu un agent biologic screening pentru Ag HBs și Ac VHC.

## **Scheme terapeutice cu blocați de TNF $\alpha$**

La bolnavii la care sunt îndeplinite criteriile privind inițierea terapiei cu blocați TNF medicul curant va alege, funcție de particularitățile cazului și caracteristicile produselor disponibile, preparatul blocant TNF pe care îl consideră adecvat, urmând apoi schema proprie de administrare pentru fiecare dintre acestea, astfel:

1. \*\*\*\***Infliximabum**: se utilizează în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. În caz de răspuns insuficient se poate reduce intervalul dintre administrări până la 4 - 6 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.

## **Evaluarea răspunsului la tratamentul cu blocați de TNF $\alpha$**

Tratamentul biologic anti TNF alfa este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei.

Evaluarea răspunsului la tratament se face inițial la 12 săptămâni de tratament efectiv și ulterior la 24 săptămâni.

## **Continuarea tratamentului se face dacă:**

**A) se înregistrează ameliorare de peste 50% a BASDAI față de momentul inițierii terapiei sau o scădere cu cel puțin 2 unități și reducerea pe scala VAS (pentru durerea axială) cu cel puțin 2 cm.**

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index) este format din 6 întrebări privind principalele 5 simptome din spondilita anchilozantă

1. Oboseala
2. Durerea coloanei cervicale, toracale sau lombare
3. Durerea/tumefacția articulațiilor periferice
4. Durerea la atingere sau presiune la nivelul entezelor
5. Redoare matinală: severitate/durată

Aprecierea se face folosind scala analogă vizuală (VAS) - o scală de 0 - 10, în care se notează cu 0 = absența durerii, oboșelii și 10 = durere sau oboșală foarte severă. Se face scorul total adunând întrebările 1 - 4 cu media întrebărilor 5 și 6, iar rezultatul se împarte la 5 (vezi [anexa](#)).

**B) se înregistrează o scădere a valorile VSH și/sau CRP cu peste 50% față de valoarea de la inițierea tratamentului**

Medicul curant este cel care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca non responder sau parțial responder la tratamentul administrat. Se consideră cazul ca **non responder/responder parțial** dacă după 12 săptămâni de tratament nu s-a înregistrat o scădere a BASDAI și VSH și/sau CRP > 50% față de momentul inițierii tratamentului. În aceste condiții, în cazul DCI infliximabum se poate reduce intervalul dintre administrări la 4 - 6 săptămâni sau se poate crește doza cu reevaluare ulterioară. În această situație o nouă evaluare se va face la 12 săptămâni. Lipsa de ameliorare a criteriilor enunțate duce la oprirea tratamentului.

Pacienții care la data intrării în vigoare a prezentului protocol se aflau în tratament cu blocați de TNF alfa și au indicație de continuare a terapiei vor fi evaluați ca și continuări ale tratamentului, în baza documentului sursă de la inițierea terapiei (foaia de observație copie, bilet externare sau scrisoare medicală).

**Complexitatea și riscurile terapiei biologice impun supravegherea permanentă a pacientului de către medicul curant în centre de specialitate reumatologie.**

### **Criterii de excludere din tratamentul cu blocați de TNF alfa a pacienților:**

1. pacienți cu infecții severe precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste; artrite septice pe o articulație nativă sau protezată în ultimele 12 luni
2. pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);
3. antecedente de hipersensibilitate la infliximabum, la etanerceptum, la adalimumabum, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții 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;
7. copii cu vârsta între 0 - 17 ani (în cazul DCI infliximabum și DCI adalimumabum);
8. afecțiuni maligne exceptând carcinomul bazocelular sau neoplazii diagnosticate și tratate cu peste 10 ani în urmă; avizul oncologului este obligatoriu.
9. pacienți cu lupus sau sindroame asemănătoare lupusului;
10. orice contraindicații recunoscute ale blocaților de TNF  $\alpha$ ;
11. Blocații TNF se evită la pacienții cu infecție cronică VHB datorită posibilității reactivării virale și se folosesc cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu avizul și recomandarea terapeutică a medicului hepatolog/boli infecțioase și cu monitorizare atentă.

### **III. Prescriptori:**

1. Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu [Hotărârea Guvernului nr. 720/2008](#) pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, completează personal și semnează fișa pacientului care conține date despre: diagnosticul cert de spondilită anchilozantă, istoricul bolii, recomandarea tratamentului cu agenți biologici (justificare), starea clinică, analize de laborator, avizul medicului pneumolog.

**Pentru inițierea terapiei biologice se impune certificarea de către un medic în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) a diagnosticului, a gradului de activitate al bolii și a necesității instituirii tratamentului biologic. În acest sens, la dosarul de inițiere a terapiei biologice se va anexa copia biletului de externare semnat și parafat de un medic în specialitatea reumatologie și avizat de șeful de secție al clinicii universitare sau al centrului de reumatologie.**

2. Medicul curant care întocmește integral dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale furnizate, având obligația de a păstra copii după documentele sursă ale pacientului și a le pune la dispoziția Comisiei de experți de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, la solicitarea acesteia. Va fi asigurat permanent caracterul confidențial al informației despre



*pacient. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ privind tratamentul aplicat.*

### #M3

#### ANEXA 1

*Modalitate de completare chestionar BASDAI*

*VERSIUNEA ROMÂNEASCĂ A INDEXULUI BASDAI*

*(BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS DISEASE ACTIVITY INDEX)*

*Vă rugăm marcați cu un X pe următoarele scale (0 - 10 cm). Dacă simptomele dvs. (durere, oboseală) au avut variații, marcați numărul care indică media severității acestora.*

**Cum au fost în ultima săptămână?**

1. Care a fost gradul obosealii pe care ați resimțit-o?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
__	__	__	__	__	__	__	__	__	__	__
absentă										Foarte severă

2. Cum ați 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 și tumefacțiile pe care le-ați avut la nivelul articulațiilor periferice?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
__	__	__	__	__	__	__	__	__	__	__
absentă										Foarte severă

4. Cum ați resimțit 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 ați resimțit redoarea (înțepeneala) de dimineață, după ce vă trezeți?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
__	__	__	__	__	__	__	__	__	__	__
absentă										Foarte severă

6. Cât timp apreciați că durează redoarea (înțepeneala), dimineața?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
__	__	__	__	__	__	__	__	__	__	__
0 ore					1 oră					2 ore sau peste

### #B

**DCI: SUNITINIBUM**

**Indicații:**

|\_ | Carcinomul renal (RCC) avansat și/sau metastatic

|\_| Tumorii stromale gastro-intestinale maligne (GIST) nerezecabile și/sau metastatice după eșecul terapiei cu imatinib mesilat datorită rezistenței sau intoleranței

## **Tratament**

### **Doze, condițiile 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 excepția cazurilor de administrare concomitentă cu inductori puternici de CYP3A4)

|\_| Doza minimă = 25 mg

|\_| Dozele pot fi modificate cu câte 12,5 mg în funcție de siguranța și toleranța individuală

|\_| Doza se reduce la minimum 37,5 mg când se administrează concomitent cu inhibitori puternici de CYP3A4 (de ex. ketoconazol)

|\_| Doza se crește 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 pacienți cu insuficiență hepatică (Clasa Child-Pugh A și B)

|\_| Tratamentul continuă până la progresia bolii, toxicitate semnificativă, retragerea consimțământului sau medicul decide că nu mai există beneficiu clinic

### **Criterii de excludere din tratament:**

**a. Reacții adverse:** apariția toxicităților inacceptabile din punct de vedere al clasificării NCI CTG v 3.0 - 2006

#### **b. Co-morbidități:**

- 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 greafă pe artere coronariene/periferice
  3. insuficiență cardiacă congestivă simptomatică
  4. accident cerebrovascular sau atac ischemic tranzitor embolism pulmonar

### **Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

a. La inițierea tratamentului se efectuează examen fizic complet cu măsurarea tensiunii arteriale, hemoleucogramă și biochimie completă, funcția tiroidiană (TSH), electrocardiogramă, echocardiografie cu determinarea fracției de ejeție a ventricolului stâng (FEVS) și examinări imagistice pentru stadializarea bolii

i. Hemoleucograma, biochimia și TA se monitorizează la începutul fiecărui ciclu terapeutic și ori de câte ori se consideră necesar (în funcție de toxicitatea constatată)

ii. Funcția tiroidiană (TSH), electrocardiogramă, echocardiografie cu determinarea fracției de ejeție 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 instituției

## **#M6**

### **Prescriptori**

*Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.*

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

### #M3

## **PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI \*\*\*\*INFLIXIMABUM, \*\*\*\*ADALMUMABUM, \*\*\*\*ETANERCEPTUM, \*\*\*\*RITUXIMABUM**

### **I. Definiția afecțiunii/Stadializarea afecțiunii**

**Poliartrita reumatoidă (PR)** reprezintă reumatismul inflamator cel mai frecvent, ea afectând aproximativ 1% din populația generală. Netratată sau tratată necorespunzător are de obicei o evoluție severă și progresiv agravantă, generând durere și inflamație articulară, distrucții osteo-cartilagineoase și handicap funcțional. Severitatea bolii rezultă din faptul că peste 50% din pacienți își încetează activitatea profesională în primii 5 ani de boală, iar la 10% din cazuri apare o invaliditate gravă în primii 2 ani de evoluție. Apariția unor leziuni viscerale este responsabilă de o scurtare a duratei medii de viață cu 5 până la 10 ani. Rezultă astfel că poliartrita reumatoidă reprezintă nu numai o importantă problemă medicală ci și o problemă socială, de sănătate publică.

### **II. Tratament, monitorizare, criteriile de includere și excludere**

Tratamentul remisiv (de fond) al poliartritei reumatoidă este obligatoriu în toate formele active ale bolii și trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic).

Cele mai utilizate terapii remisive sunt reprezentate de:

- **Methotrexatum** - doza maximă uzuală: 20 mg/săptămână, reprezintă de obicei preparatul remisiv de primă alegere, cu excepția cazurilor când este contraindicat sau nu este disponibil pe piața farmaceutică;
- **Leflunomidum** - 20 mg/zi, poate fi prescris inclusiv ca primă alegere, fiind o alternativă la MTX, sau când MTX este contraindicat sau nu este disponibil pe piața farmaceutică;
- **Sulfasalazinum** - doza de întreținere uzuală minim 2 g/zi (funcție de toleranță), poate fi prescris inclusiv ca primă alegere, fiind o alternativă la MTX sau când MTX este contraindicat sau nu este disponibil pe piața farmaceutică;
- **Hydroxychloroquinum** - 400 mg/zi;
- **Ciclosporinum 3** - 5 mg/kgc/zi;
- **Azathioprinum** 100 mg/zi;
- **Săruri de Aur** - 50 mg/săptămână.

Funcție de particularitățile cazului tratat și de gradul de activitate al bolii, medicul curant formulează schema de tratament și indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere.

În funcție de evoluția monitorizată clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3 luni), medicul curant va modifica schema de tratament utilizând DAS 28 ca indicator global de evoluție al afecțiunii.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca non responder sau parțial responder la tratamentul remisiv clasic, situație în care se poate indica utilizarea terapiilor biologice.

### **A. Terapia anti-TNF $\alpha$**

#### **A.1. Criterii de includere a pacienților cu poliartrită reumatoidă în tratamentul cu blocați de TNF $\alpha$ (\*\*\*\*Infliximabum, \*\*\*\*Adalimumabum, \*\*\*\*Etanerceptum).**

**Este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii:**

1. **Diagnostic cert** de PR conform criteriilor ACR (revizie 1987);
2. Pacienți cu **poliartrită reumatoidă severă, activă (DAS > 5,1)**, în ciuda tratamentului administrat, prezentând cel puțin: **5 sau mai multe articulații cu sinovită activă** (articulații dureroase și tumefiate) + **2 din următoarele 3 criterii:**

- 2.1. redoare matinală peste 60 minute
- 2.2. VSH > 28 mm la o oră
- 2.3. proteina C reactivă > 20 mg/l sau de 3 ori valoarea normală (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative).

3. Numai la cazurile de poliartrită reumatoidă care nu au răspuns la terapia remisivă standard a bolii, corect administrată (atât ca doze, cât și ca durată a terapiei), respectiv **după utilizarea a cel puțin 2 soluții terapeutice remisive standard**, cu durata de **minim 12 săptămâni fiecare**, dintre care una este de obicei reprezentată de Methotrexatum, cu excepția cazurilor cu contraindicație la acest preparat, a cazurilor care nu tolerează acest tratament sau când acesta nu este disponibil pe piața farmaceutică. Definirea unui caz ca fiind non responder la terapia standard se face prin persistența criteriilor de activitate (vezi mai sus, punctul 2.), după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă uzual recomandată și tolerată din preparatul remisiv respectiv.

4. Înaintea inițierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu poliartrită reumatoidă de a dezvolta tuberculoză, în condițiile în care această populație are risc mare de TB. Evaluarea riscului va cuprinde anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA - Quantiferon TB Gold. Pentru pacienții testați pozitiv la Quantiferon se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei cu hidrazidă sau rifampicină. Terapia biologică se poate iniția după minim o lună de tratament profilactic.

Ținând cont de riscul reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice se impune la inițierea terapiei cu un agent biologic screening pentru Ag HBs și Ac VHC.

#### **A.2a. Scheme terapeutice în tratamentul cu blocați de TNF $\alpha$**

La bolnavii la care sunt îndeplinite criteriile privind inițierea terapiei cu blocați TNF medicul curant va alege, funcție de particularitățile cazului și caracteristicile produselor disponibile, preparatul blocant TNF pe care îl consideră adecvat, urmând apoi schema proprie de administrare pentru fiecare dintre acestea, astfel:

1. \*\*\*\***Infliximabum**: se utilizează de regulă asociat cu Methotrexatum (atunci când acesta nu este contraindicat, din motive de toleranță și dacă acesta este disponibil pe piața farmaceutică), în doze de 3 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. În caz de răspuns insuficient se poate crește treptat doza de infliximabum până la 10 mg/kgc sau se poate reduce intervalul dintre administrări până la 4 - 6 săptămâni.

2. \*\*\*\***Etanerceptum**: 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat; pentru a asigura eficacitatea maximă se recomandă utilizarea asociată cu Methotrexatum (atunci când acesta nu este contraindicat, din motive de toleranță și dacă acesta este disponibil pe piața farmaceutică).

3. \*\*\*\***Adalimumabum**: 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se recomandă utilizarea asociată cu Methotrexatum (atunci când acesta nu este contraindicat din motive de toleranță și dacă acesta este disponibil pe piața farmaceutică). În cazul în care preparatul blocant TNF nu se folosește asociat cu Methotrexatum, medicul curant poate indica, funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv clasic.

#### **A.3. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu blocați de TNF $\alpha$**

Tratamentul biologic anti TNF  $\alpha$  este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei.

Evaluarea răspunsului la tratament se face la fiecare 24 săptămâni de tratament efectiv.

Răspunsul la tratament este apreciat prin urmărirea modificărilor numărului de articulații tumefiate și/sau dureroase, duratei redorii matinale, precum și a reactanților de fază acută a inflamației, inclusiv nivelul seric al PCR (cantitativ). Pacientul este considerat ameliorat și poate continua tratamentul cu condiția respectării (conform protocolului terapeutic pentru poliartrita reumatoidă) a criteriului de ameliorare DAS, calculat conform fișei de evaluare.

#### **Indicele cumulativ DAS 28 cu 4 variabile:**

1. NAD: numărul articulațiilor dureroase;

2. NAT: numărul articulațiilor tumefiate;

3. VAS: scala analogă vizuală (milimetri) pentru evaluarea globală a activității bolii, de către pacient;

4. VSH (la 1 h), calculat conform fișei de evaluare, ținându-se cont de următoarele semnificații:

4.1. DAS 28  $\leq$  2,6 = remisiune

4.2. 2,6 < DAS 28  $\leq$  3,2 = activitate scăzută

4.2. 3,2 < DAS 28 < 5,1 = activitate medie

4.3. DAS 28  $\geq$  5,1 = activitate intensă.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca non responder sau parțial responder la tratamentul administrat.

Cazul este considerat ca **non responder/parțial responder** dacă după 24 de săptămâni de tratament DAS 28 rămâne  $\geq 5,1$  sau scade cu mai puțin de 1,2 față de evaluarea anterioară. O valoare a DAS 28  $\leq 3,2$  este echivalent cu **responder**, semnificând boala cu activitate scăzută.

În condițiile de **non responder**, în cazul DCI infliximabum se poate reduce intervalul dintre administrări la 4 - 6 săptămâni sau se crește treptat doza cu reevaluare ulterioară.

La pacienții non responderi la tratamentul biologic administrat sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea respectivului tratament, în baza unui referat medical justificativ, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune inițierea tratamentului biologic cu un alt preparat anti TNF alfa (pe care pacientul nu l-a mai încercat), cu un anticorp monoclonal anti CD-20 (Rituximabum). În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariția unei reacții 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.

**Complexitatea și riscurile terapiei biologice impun supravegherea permanentă a pacientului de către medicul curant în centre de specialitate reumatologie.**

#### **A.4. Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu blocați de TNF $\alpha$**

1. pacienți cu infecții severe precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste;
2. pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);
3. antecedente de hipersensibilitate la infliximabum, la etanerceptum, la adalimumabum, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții 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;
7. copii cu vârsta între 0 - 17 ani (în cazul DCI infliximabum și DCI adalimumabum);
8. afecțiuni maligne;
9. pacienți cu lupus sau sindroame asemănătoare lupusului;
10. orice contraindicații recunoscute ale blocaților de TNF  $\alpha$ ;
11. infecții virale cronice VHB datorită posibilității reactivării virale și se folosesc cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu avizul și recomandarea terapeutică a medicului hepatolog/boli infecțioase și cu monitorizare atentă.

#### **B. Terapia anti CD-20 (\*\*\*\*Rituximabum)**

##### **B.1. Criterii de includere a pacienților cu poliartrită reumatoidă în tratamentul cu Rituximabum:**

Pacienți cu poliartrită reumatoidă activă, cu **răspuns inadecvat sau intoleranță la unul sau mai mulți agenți anti TNF- $\alpha$**  (Infliximabum, Etanerceptum, Adalimumabum) apreciat după criteriile de evaluare la tratament (non responderi). Pacienții care la data intrării în vigoare a prezentului protocol se aflau în tratament cu rituximabum și au indicație de continuare a terapiei vor fi evaluați ca și continuări ale tratamentului, în baza documentului sursă de la inițierea terapiei (foaia de observație copie, bilet externare sau scrisoare medicală).

##### **B.2. Schema terapeutică în tratamentul cu Rituximabum**

Rituximabum se administrează intravenos ca două perfuzii de 1 g fiecare, separate de un interval de 2 săptămâni asociate fiecare cu 100 mg methylprednisolonum sau echivalente.

##### **B.3. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Rituximabum**

Evaluarea răspunsului la tratament se face în intervalul 4 - 6 luni de la inițiere. Se consideră responder dacă DAS 28 la 4 luni a scăzut cu  $> 1,2$ .

Repetarea tratamentului se va face după cel puțin 6 luni doar la responderi, în condițiile în care:

- există o boală activă reziduală (DAS 28  $\geq 3,2$ ), sau
- se produce o reactivare a bolii (creșterea DAS 28 cu  $\geq 1,2$ ).

##### **B.4. Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu Rituximabum:**

1. hipersensibilitate la Rituximabum sau proteine murine,
2. infecții severe precum: stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții cu germeni oportuniști,
3. insuficiența cardiacă severă (clasa III, IV NYHA),
4. sarcina și alăptarea,
5. administrarea concomitentă a vaccinurilor vii, atenuate.

### III. Prescriptori:

1. Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu [Hotărârea Guvernului nr. 720/2008](#) pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, completează personal și semnează fișa pacientului care conține date despre: diagnosticul cert de poliartrită reumatoidă după criteriile ACR; istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluție sub tratament, data inițierii și data opririi tratamentului); recomandarea tratamentului cu agenți biologici (justificare); starea clinică (număr de articulații dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficiente funcționale) și nivelul reactanților de fază acută a inflamației (VSH, CRP cantitativ), avizul medicului pneumolog.

Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient este completată direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

**Pentru inițierea terapiei biologice se impune certificarea de către un medic în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) a diagnosticului, a gradului de activitate al bolii și a necesității instituirii tratamentului biologic. În acest sens, la dosarul de inițiere a terapiei biologice se va anexa copia biletului de externare semnat și parafat de un medic în specialitatea reumatologie și avizat de șeful de secție al clinicii universitare sau al centrului de reumatologie.**

3. Medicul curant care întocmește integral dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale furnizate, având obligația de a păstra copii după documentele sursă ale pacientului și a le pune la dispoziția Comisiei de experți de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, la solicitarea acesteia. Va fi asigurat permanent caracterul confidențial al informației despre pacient. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ privind tratamentul aplicat.

#### ALGORITM DE TRATAMENT POLIARTRITĂ REUMATOIDĂ

Terapia de primă linie				
<b>Methotrexatum</b>	<b>Leflunomidum</b>	<b>Sulfasalazinum</b>	<b>Hydroxy- chloroquinum</b>	<b>Ciclosporinum</b>
7,5 - 20 mg/săpt	20 mg/zi	2 g/zi	400 mg/zi	3 - 5 mg/kgc/zi
				<b>Azathioprinum</b>
				100 mg/zi

**Terapia de linia a II-a**

- P.R. activă (DAS 28 > 5,1), VSH > 28 mm/h, CRP > 20 mg/l,  
redoare matinală > 1 h

- Utilizarea a cel puțin 2 soluții terapeutice remisive standard, cu  
durata de minim 12 săptămâni fiecare, cu boală activă în continuare

**Terapia anti TNF α:** Infliximabum, Etanerceptum, Adalimumabum  
(se permite încercarea altui blocant TNF la non responderii la primul  
anti TNF α)

Terapia anti IL-6 Tocilizumabum,

v	
/	<b>Non responderi la unul sau mai mulți blocanți TNF <math>\alpha</math>:</b>
/	Rituximabum
/	Abataceptum
/	

### #M3

## **PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN PSORIAZIS - AGENȚI (L044L)**

### **PSORIAZIS CRONIC ÎN PLĂCI ȘI PLACARDE**

(formă medie sau severă)

Tratamentul cu medicamente biologice

#### Psoriazis. Generalități

**Psoriazisul (PSO) este o afecțiune cutanată cronică, determinată genetic, a cărei frecvență în populația generală este de 1 - 2%.**

#### Psoriazis - clasificare

Clasificarea severității psoriazisului are în vedere indicatori clinici (suprafața tegumentului afectat de psoriazis) dar și elemente referitoare la calitatea vieții pacientului (scorul DLQI - vezi [anexa 1](#)). Pentru calculul suprafeței tegumentare afectate se consideră că suprafața unei palme a pacientului reprezintă 1% din suprafața sa corporală (S corp).

- PSO cu afectare ușoară - afectare sub 2% din S corp
- PSO cu afectare medie
  - afectare 2 - 10% din S corp
  - sau
  - DLQI > 10
  - sau
  - rezistență terapeutică
- PSO cu afectare severă - afectare peste 10% din S corp

#### Psoriazis - cuantificare rezultate terapeutice obținute

Aprecierea evoluției psoriazisului vulgar este realizată prin calcularea scorului PASI.

	cap	trunchi	m. superioare	m. inferioare
Eritem				
Indurație				
Descuamare				
subtotal parțial				
factorul A				
factor corecție	0,1 x	0,3 x	0,2 x	0,4 x
subtotal				
<b>PASI</b>				

leziuni	fără	marcate
E eritem	0 1 2 3 4	
I indurație	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%

### Tratamentul pacienților 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 tolerabilitate al pacientului. Psoriazisul este o afecțiune cu evoluție cronică, odată declanșată afecțiunea bolnavul se va confrunta cu ea toată viața. Tratamentul pacientului este realizat pe o perioadă lungă de timp. Apariția puseelor evolutive nu este previzibilă și nu poate fi prevenită prin administrarea unei terapii topice.

Medicația utilizată în psoriazis trebuie să fie eficientă și sigură în administrarea pe termen lung. Terapia topică cu preparate combinate constituie o modalitate modernă de tratament a psoriazisului vulgar. Eficiența acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii internaționale (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 asigurătorilor potrivit legislației în vigoare. Tratamentul psoriazisului cu raze ultraviolete și-a dovedit pe deplin eficacitatea. Numeroase secții de dermatologie din țară având în dotare astfel de dispozitive. Accesul pacienților la o cură completă de PUVA-terapie necesită pe de o parte disponibilitatea medicației (8-metoxi psoralen) iar pe de altă parte posibilitatea continuării din ambulator a terapiei inițiate 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 pacienților 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 pacienții adulți este o doză inițială de 80 mg administrată subcutanat, urmată după o săptămână de la doza inițială, 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, obținută prin tehnologie de recombinare ADN.

Doza recomandată la adulții 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 pacienți adulți. Tratamentul va fi întrerupt la pacienții 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 și siguranța a fost comparabilă cu studiile pe termen scurt.

O analiză a datelor studiilor clinice nu a evidențiat caracteristici ale bolii subiacente care ar putea permite medicilor clinicieni să selecteze cea mai adecvată opțiune de dozaj (intermitent sau continuu). Prin urmare, alegerea tratamentului intermitent sau continuu trebuie să aibă la bază decizia medicului și necesitățile individuale ale pacientului.

Doza recomandată la copiii și adolescenții (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 pacienților 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 și 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 și 6 săptămâni după prima perfuzie și 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 pacienții adulți (peste 18 ani):**

Criterii de eligibilitate ale pacienților pentru tratamentul cu agenți biologici:

- pacientul suferă de psoriazis în plăci moderat sau sever

și

- pacientul îndeplinește criteriile clinice

- psoriazis în plăci moderat sau sever de peste 6 luni

- eșec la tratamentul sistemic standard administrat anterior timp de minim 6 luni (methrotexat și/sau retinoizi și/sau

ciclosporina și/sau PUVA) sau intoleranță, respectiv contraindicație pentru astfel de terapii

și

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

și

- îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:

- să dezvolte sau să fie la un risc foarte înalt să dezvolte toxicitate la terapiile folosite și terapiile standard alternative nu pot fi folosite,

sau



- a devenit intolerant sau nu poate primi terapii standard sistemice (acitretin, methotrexat, ciclosporina, UVB, UVA, PUVA)

sau

- a devenit ne-responsiv la terapiile standard (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de sub 50% îmbunătățire a scorului PASI și sub 5 puncte îmbunătățire a scorului DLQI, după cel puțin 6 luni de tratament la doze terapeutice:

- methotrexat 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 depășirea 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 comorbidități care exclud folosirea terapiei sistemice (ca de exemplu methotrexatul)

sau

- pacientul suferă de o boală severă, instabilă, critică (cu excepția psoriazisului eritrodermic sau pustulos).

### **Criteria de includere în tratament pentru copii și adolescenți (cu vârstă cuprinsă între 8 - 17 ani) - vezi anexa 4 și 5**

- diagnostic de psoriazis în plăci, cronic sever, de minim 6 luni

și

- vârstă cuprinsă între 8 și 17 ani

și

- boala este controlată inadecvat prin alte tratamente sistemice sau fototerapie, sau pacienții sunt intoleranți 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 și adolescenți peste 12 ani)

### **Criteria de alegere a terapiei biologice**

Nu există studii comparative privind eficacitatea terapiei cu adalimumab, etanercept sau infliximab. Alegerea agentului biologic se va face în funcție de caracteristicile clinice ale bolii, de comorbiditățile pre-existente, de preferința pacientului, de preferința prescriptorului și de facilitățile locale.

### **Consimțământul pacientului**

Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile și beneficiile terapiei biologice. Informații scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziție timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declarația de consimțământ la inițierea terapiei biologice sau la schimbarea unui biologic cu altul. În cazul unui pacient cu vârsta între 8 - 17 ani, declarația de consimțământ va fi semnată, conform legislației în vigoare, de către părinți sau tutori legali.

### **Criteria de excludere a pacienților din tratamentul cu agenți biologici**

Toți pacienții trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic și investigațiile cerute înainte de inițierea terapiei biologice.

Se vor exclude:

1. pacienți cu infecții severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă (în cazul blocaților TNF $\alpha$ ), infecții oportuniste;

2. pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV) (în cazul blocaților TNF $\alpha$ );

3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab, la etanercept, la infliximab, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții 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 excepția terapiei cu etanercept care are indicație în psoriazisul în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârsta peste 8 ani);

8. afecțiuni maligne sau premaligne, excluzând cancerul de piele non-melanom tratat adecvat, malignitățile diagnosticate și tratate mai mult de 10 ani (în care probabilitatea vindecării este foarte mare);

9. demielinizare (în cazul blocaților TNF $\alpha$ );

10. orice contraindicații recunoscute ale blocaților de TNF $\alpha$ .

### **Contraindicații relative:**

- PUVA-terapie peste 200 ședințe, 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 infecționist).

### **Monitorizarea și evaluarea pacienților**

Pacientul trebuie evaluat la 3 luni pentru monitorizarea reacțiilor adverse, apoi la 6 luni de la inițierea terapiei pentru evaluarea răspunsului terapeutic și ulterior din 6 în 6 luni. Necesitatea monitorizării de laborator este mai puțin evidentă decât în cazul terapiei convenționale. Aceste vizite regulate cu evaluarea statusului clinic al pacientului sunt esențiale pentru detectarea cât mai rapidă a apariției unor efecte adverse sau infecții.

Recomandări pentru pre-tratament și monitorizare

		Pre-tratament	Monitorizare
Severitatea bolii	PASI/DLQI	Da	la 3 luni, la 6 luni, apoi din 6 în 6 luni
Stare generală (simptomatologie și examen clinic)	Infecții malignități demielinizare insuficiență cardiacă	Da da da pentru anti TNF da pentru anti TNF	la 3 luni, la 6 luni, apoi din 6 în 6 luni
Infecție TBC		Da	anual
Teste de sânge	- HLG - creatinina, ureea, electroliți, funcțiile hepatice - hepatita B și C, HIV	Da da   - da (se va testa la cei aflați la risc)	- la 3 luni, la 6 luni, apoi din 6 în 6 luni
Urina	analiza urinii	da	- la 3 luni, la 6 luni, apoi din 6 în 6 luni
Radiologie	RX	da	

### **Criteria 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 obținut un răspuns adecvat.

Răspunsul adecvat se definește prin:

- scăderea cu 50% a scorului PASI față de momentul inițial

și

- scăderea cu 5 puncte a scorului DLQI față de momentul inițial.

Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată în cazul apariției unei reacții adverse severe.

Printre reacțiile adverse severe ce justifică întreruperea tratamentului amintim: malignitățile (excluzând cancerul de piele non-melanom), toxicitate la agenții biologici, starea de graviditate (întrerupere temporară), infecții intercurrente severe (întrerupere temporară), operații chirurgicale (întrerupere temporară).

### **PROCEDURI DE APROBARE**

Medicul specialist dermatolog:

- completează Fișa pacientului ([anexa 2](#)) care conține date despre:

- Diagnosticul cert de psoriazis

- Istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluție sub tratament, data inițierii și data opririi tratamentului)

- Recomandarea tratamentului cu agenți biologici (cu respectarea criteriilor de includere)

- Starea clinică și paraclinică a pacientului

- Scorurile PASI și DLQI

Medicul curant care întocmește dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale furnizate, având obligația de a păstra copii după documentele sursă ale pacientului și a le pune la dispoziția Comisiei de specialitate la solicitarea acesteia. Va fi asigurat permanent caracterul confidențial al informației despre pacient. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ (anexată) privind tratamentul aplicat și prelucrarea datelor sale medicale în scopuri științifice și medicale.

Dosarul este depus la nivelul Caselor de Asigurări de Sănătate teritoriale de asigurat unde va fi înregistrat și apoi înaintat Comisiei de experți de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate prin poștă sau prin depunere la registratura generală a CNAS.

Comisia de experți de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, numită: COMISIA PENTRU APROBAREA TRATAMENTULUI PSORIAZISULUI CU AGENȚI BIOLOGICI evaluează și 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 relație contractuală.

Aprobarea dosarului este necesară la inițierea terapiei. La 3 luni de la inițierea tratamentului se va face o reevaluare a dosarului pentru monitorizare, iar la 6 luni de la inițierea terapiei și ulterior din 6 în 6 luni se vor face reevaluări pentru a urmări apariția/menținerea răspunsului adecvat la tratament.

Medicul curant dermatolog pe baza recomandării aprobate de Comisia de specialitate de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, prescrie medicamentul sub formă de rețetă fără contribuție personală.

În sarcina exclusivă a medicului curant dermatolog cade urmărirea ulterioară a eficienței și toleranței tratamentului (urmărind la fiecare control cel puțin datele prevăzute în fișa ulterioară și condiționând continuarea tratamentului).

Fișele de evaluare de monitorizare vor fi trimise Comisiei pentru aprobarea tratamentului psoriazisului cu agenți biologici a C.N.A.S. la 3 luni și la 6 luni de la inițierea terapiei și ulterior din 6 în 6 luni.

Pacientul prezintă prescripția 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 afecțiune cutanată.

Pacientul răspunde la cele 10 întrebări referindu-se la experiența 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 "puțin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obține un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

- 0 - 1 = fără efect asupra calității vieții pacientului
- 2 - 5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului
- 6 - 10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului
- 11 - 20 = efect important asupra calității vieții pacientului
- 21 - 30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

### **#CIN**

#### **NOTĂ:**

Prin [art. I](#) pct. 16 din Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 461/477/2010 ([#M3](#)) a fost modificat protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 109 cod (L044L). Actul modificator nu face nicio referire cu privire la conținutul [anexelor nr. 1 și 2](#) la acest protocol.

Întrucât protocolul face trimiteri la cele două anexe, am păstrat pentru aceste anexe conținutul din textul inițial.

Pentru că o parte din informațiile 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 conține doar textul chestionarului, așa cum prevede și 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 viața ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifați câte o căsuță pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ați simțit **senzații de mâncărime, înțepături, dureri sau rană** la nivelul pielii?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ați fost **de jenat sau conștient** de boala datorită pielii dvs.?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dvs. de piele cu mersul la **cumpărături** sau cu **îngrijirea casei și a grădinii**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

Nerelevant

4. În ultima săptămână, cât de mult a influențat problema dvs de piele **alegerea hainelor** cu care v-ați îmbrăcat?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

Nerelevant

5. În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dvs. de piele **activitățile sociale** sau cele **de relaxare**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

Nerelevant

6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dvs. să practicați un **sport**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

Nerelevant

7. În ultima săptămână v-a împiedicat pielea dvs. la **serviciu** sau **studiu**?

Da/Nu

Nerelevant

Dacă "**nu**", în ultima săptămână cât de mult a fost pielea dvs. o problemă pentru serviciu sau studii?

Mult/Puțin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăți cu **partenerul sau oricare din prietenii apropiați** sau **rude**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

Nerelevant

9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. **dificultăți sexuale**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

Nerelevant

10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă **tratamentul pentru afecțiunea dvs.**, de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

Nerelevant

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc. (c)AY Finlay. GK Khan, aprilie 1992.

ANEXA 2

**FIȘA DE EVALUARE INIȚIALĂ A PACIENȚILOR CU PSO ÎN VEDEREA TRATAMENTULUI CU AGENȚI BIOLOGICI**

**DATE GENERALE**

Nume, prenume: ..... Sex: Feminin  Masculin

Data nașterii (zi/lună/an): ..

CNP:

Adresă corespondență/telefon: .....  
 .....

Pacientul a semnat declarația de consimțământ DA  NU

anexați un exemplar DA  NU

Nume medic de familie + adresă corespondență: .....  
 .....

**I. Co-morbidități:**

A prezentat pacientul următoarele boli

(bifați varianta corespunzătoare **la fiecare rubrică**, dacă răspunsul este **DA**, furnizați **detalii**):

	DA	NU	Data dg. (lună/an)	Tratament actual
Infecții acute - descrieți				
Infecții recidivante/persistente - descrieți				
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament și data ultimei evaluări ftiziologice				
HTA				
Boala ischemică coronariană/IM				
ICC				
Tromboflebită profundă				
AVC				
Epilepsie				
Boli demielinizante				
Astm bronșic				
BPOC				
Ulcer gastro-duodenal				
Boli hepatice - descrieți				
Boli renale - descrieți				
Diabet zaharat - tratament cu:				
dietă <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> insulina <input type="checkbox"/>				

Ulcere trofice				
Afecțiuni sanguine - descrieți				
Reacții (boli) alergice - descrieți: - locale - generale				
Reacții postperfuzionale - descrieți				
Afecțiuni cutanate - descrieți				
Neoplasme - descrieți localizarea				
Spitalizări				
Intervenții chirurgicale				
Alte boli semnificative				

## II. DIAGNOSTICUL + ISTORICUL PSO

Diagnostic cert de PSO (anul)	Data debutului (anul)
__-__-__, .....  _ _ _ _ , .....	__-__-__, .....  _ _ _ _ , .....

Bifați și luna în cazul unui diagnostic/debut sub 1 an.

## III. TERAPII STANDARD URMATE ANTERIOR

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	Doză	Data începerii	Data opririi	Obs. (motivul întreruperii, reacții adverse, ineficiență etc.)

\* termenul de "reacții adverse" se referă la **reacții adverse majore**, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează în această categorie și nu justifică întreruperea/modificarea terapiei.

## IV. TERAPII STANDARD SISTEMICE ACTUALE:

	Doza actuală	Din data de	Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză? DA  __  NU  __
2. În caz de intoleranță MAJORĂ/ CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizați detalii privitor la altă terapie actuală.			Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză de terapie standard? DA  __  NU  __

## V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE ALE PSO

Medicament	Doză	Data începerii	Data opririi	Obs. (motivul întreruperii, reacții adverse, ineficiență etc.)


**VI. EVALUARE CLINICĂ**

Data (zi, lună, an): ..

Scor **PAȘI**:

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 inițierea terapiei sau la nevoie)			
Radiografie pulmonară (numai la inițierea terapiei sau la nevoie)			
Alte date de laborator semnificative			

Precizați în cazul administrării subcutanate (pentru adalimumab, efalizumab sau etanercept, se notează regimul terapeutic, doza, interval adm.):

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Precizați în cazul administrării în perfuzie (pentru infliximab):

Tratamentul se face conform schemei clasice (0, 2, 6 și apoi la fiecare 8 săptămâni)

DA  NU  - descrieți: .....

Data PEV (zi, lună, an)					
Doza (nr. flacoane)					
Data PEV (zi, lună, an)					
Doza (nr. flacoane)					
Data PEV (zi, lună, an)					

Doza (nr. flacoane)						
---------------------	--	--	--	--	--	--

Reacții adverse legate de terapia PSO (descrieți toate RA apărute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin reacție adversă se înțelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate față de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin: dg., descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvării, tratamentul aplicat):

Medic curant (dermatolog)

(Nume, locul de muncă, adresă corespondență, număr telefon și fax)

.....

Data:

**NOTĂ:**

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Fișele incomplete nu vor fi analizate.**

Completarea fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni și apoi în principiu la fiecare 6 luni (sau mai des la solicitarea Comisiei). Odată cu propunerea de inițiere a terapiei, medicul curant semnatar al fișei își asumă responsabilitatea privind corectitudinea datelor furnizate și acceptă să prezinte (la cererea Comisiei) documente medicale care să le justifice, de asemenea acceptă și obligația de a administra corect terapia și de a face monitorizarea corespunzătoare a pacientului, în vederea evaluării eficienței și siguranței tratamentului.

La evaluările de control vor fi completate cu date suplimentare rubricile corespunzătoare privind evoluția bolii, terapia administrată, eventualele reacții adverse și co-morbidități.

Se consideră implicită semnalarea oricăror reacții adverse semnificative, precum și 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 toți pacienții care au fost supuși tratamentului cu agenți biologici. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, analize medicale, etc.) la medicul curant semnatar al fișei pentru eventuala solicitare a acestuia de către Comisie.

ANEXA 2 (continuare)

**FIȘA DE EVALUARE ULTERIOARĂ A PACIENȚILOR CU PSO ÎN VEDEREA TRATAMENTULUI CU AGENȚI BIOLOGICI**

**DATE GENERALE**

Nume, prenume: ..... Sex: Feminin  Masculin

Data nașterii (zi/lună/an): ..

CNP:

Adresă corespondență/telefon: .....

Pacientul a semnat declarația de consimțământ DA  NU

anexați un exemplar DA  NU

Nume medic de familie + adresă corespondență: .....

**I. Co-morbidități:**

A prezentat pacientul următoarele boli





Bifați și luna în cazul unui diagnostic/debut sub 1 an.

### III. TERAPII STANDARD URMATE ANTERIOR

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	Doză	Data începerii	Data opririi	Obs. (motivul întreruperii, reacții adverse, ineficiență etc.)

\* termenul de "reacții adverse" se referă la **reacții adverse majore**, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează în această categorie și nu justifică întreruperea/modificarea terapiei.

### IV. TERAPII STANDARD SISTEMICE ACTUALE:

	Doza actuală	Din data de	Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză?
			DA <input type="checkbox"/> NU <input type="checkbox"/>
2. În caz de intoleranță MAJORĂ/ CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizați detalii privitor la altă terapie actuală.			Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză de terapie standard? DA <input type="checkbox"/> NU <input type="checkbox"/>

### V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE ALE PSO

Medicament	Doză	Data începerii	Data opririi	Obs. (motivul întreruperii, reacții adverse, ineficiență etc.)

### VI. EVALUARE CLINICĂ

Data (zi, lună, an): ..

Scor PAȘI:

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 inițierea terapiei sau la nevoie)			
Radiografie pulmonară (numai la inițierea terapiei sau la nevoie)			
Alte date de laborator semnificative			

Precizați în cazul administrării subcutanate (pentru efalizumab sau etanercept, se notează regimul terapeutic, doza, interval adm.):

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Precizați în cazul administrării în perfuzie (pentru infliximab):

Tratamentul se face conform schemei clasice (0, 2, 6 și apoi la fiecare 8 săptămâni)

DA  NU  - descrieți: .....

Data PEV (zi, lună, an)						
Doza (nr. flacoane)						
Data PEV (zi, lună, an)						
Doza (nr. flacoane)						
Data PEV (zi, lună, an)						
Doza (nr. flacoane)						

Reacții adverse legate de terapia PSO (descrieți toate RA apărute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin reacție adversă se înțelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate față de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin: dg., descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvării, tratamentul aplicat):

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Medic curant (dermatolog)

(Nume, locul de muncă, adresă corespondență, număr telefon, și fax)

.....

Data:

**NOTĂ:**

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Fișele incomplete nu vor fi analizate.**

Completarea fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni și apoi în principiu la fiecare 6 luni (sau mai des la solicitarea Comisiei). Odată cu propunerea de inițiere a terapiei, medicul curant semnat al fișei își asumă responsabilitatea privind corectitudinea datelor furnizate și acceptă să prezinte (la cererea Comisiei) documente medicale care să le justifice, de asemenea acceptă și obligația de a administra corect terapia și de a face monitorizarea corespunzătoare a pacientului, în vederea evaluării eficienței și siguranței tratamentului.

La evaluările de control vor fi completate cu date suplimentare rubricile corespunzătoare privind evoluția bolii, terapia administrată, eventualele reacții adverse și co-morbidități.

Se consideră implicită semnalarea oricăror reacții adverse semnificative, precum și 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 toți pacienții care au fost supuși tratamentului cu agenți biologici. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, analize medicale, etc.) la medicul curant semnat al fișei 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 și terapie patogenică adaptată gravității bolii;
- opțiunea terapeutică este dictată de afectarea viscerală care va fi evaluată separat pentru fiecare dintre

### **Mijloace medicamentoase în funcție de tabloul clinic:**

#### **A. Afectarea cutanată:**

- cortizonic topic sau intralezional;
- corticosteroizi oral cu timp de înjumătățire mediu (prednisone, metilprednisolon, triamcinolon) 0,5 mg/kg/zi prednison sau echivalenți
- 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 intenție terapeutică, de evitat inhibitorii specifici COX-2 la pacienții cu sindrom antifosfolipidic secundar;
- antimalarice: Hidroxiclorochină (Plaquenil) 200 mg/zi;
- corticosteroizi oral cu timp de înjumătățire mediu (prednisone, metilprednisolon, triamcinolon) 0,5 mg/kg/zi prednison sau echivalenți în afectarea articulară însoțită de febră.
- Methotrexate 15 - 20 mg/săpt. pentru afectarea articulară refractară la antimalarice și care necesita doze mari și susținute de cortizon.

#### **C. Afectarea Renală, a Sistemului Nervos Central, Afectarea pulmonară și alte afectări amenințătoare de viață**

- 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, rezistență la cortizonice, corticodependență, 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, agenți uroprotectori (Mesna),

- urmărirea efectelor secundare: toxicitate medulară (hemograma), cistită hemoragică, intoleranță digestivă, alopecie, fibroză pulmonară.

- \*\*Azathioprina (Imuran):

- administrată "de novo" sau mai ales după Ciclofosamidă ca terapie de întreținere

- doza de 1 - 2,5 mg/kg/zi,

- mai puține 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 acestuia la pacienți care nu pot urma terapia cu ciclofosamidă datorită intoleranței

- Methotrexat: pentru afectarea articulară, cutanată sau afectare viscerală (pulmonară, pericardică, cardiacă cu forme ușoare 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 întreținere

- doza de 1 - 2,5 mg/kg/zi,

E. Trombocitopenia autoimună severă (< 30000/mm<sup>3</sup>):

• corticoterapie,

• Danazol (400 - 800 mg/zi)

• imunosupresoare: Azathioprină 1 - 2,5 mg/kg/zi, Ciclosporina

• Imunoglobuline intravenos 400 mg/kg/zi 5 zile consecutive (eficiență și în nefrita lupică).

F. Terapii adjuvante:

• hormonală: Danazol, Dehydroepiandrosteron, Tamoxifen, Bromocriptină;

• anticoagulantă: în sindromul antifosfolipidic secundar - anticoagulante orale cu menținerea unui

I.N.R. 2-3;

• prevenirea osteoporozei: calciu 1000 mg/zi, vitamina D 800 UI/zi, bisfosfonați dacă doza de cortizon

> 10 - 20 mg/zi minim 3 luni;

• controlul T.A. (țintă 130/80), limitarea proteinuriei (Inhibitori de Enzimă de Conversie);

• prevenirea aterosclerozei: statine.

## **COMISIA DE REUMATOLOGIE a MSP**

### **DCI: TEMOZOLOMIDUM**

#### **I. Definiția afecțiunii**

- glioblastom multiform nou diagnosticat

- gliome maligne, cum ar fi glioblastomul multiform sau astrocitomul anaplastic, recidivante sau progresive

#### **II. Stadializarea afecțiunii**

- gliome maligne, grad III și IV (clasificare WHO)

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

- glioblastom multiform nou diagnosticat, în asociere cu radioterapia (RT) și ulterior ca monoterapie: adulți

- gliome maligne, cum ar fi glioblastomul multiform sau astrocitomul anaplastic, recidivante sau progresive după terapia standard: adulți și copii peste 3 ani

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

**1. Glioblastom multiform nou diagnosticat: Adulți:** în asociere cu radioterapia (RT) și ulterior ca monoterapie:

- 75 mg/m<sup>2</sup> suprafață 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/m<sup>2</sup>/zi, 5 zile, apoi 23 zile fără tratament; Ciclurile 2 - 6: se crește doza la 200 mg/m<sup>2</sup> dacă toxicitatea non-hematologică CTC pentru Ciclul 1 este de Grad < 2 (exceptând alopecie, greață și vărsături), număr absolut de neutrofile (NAN) > 1,5 x 10<sup>9</sup>/l și număr de trombocite > 100 x 10<sup>9</sup>/l.

#### 2. Gliome maligne recurente sau progresive:

**Adulți:** Un ciclu de tratament = 28 zile. La pacienții netratați anterior cu chimioterapie, doza este de **200 mg/m<sup>2</sup>/zi** în primele 5 zile urmat de 23 zile pauză. La pacienții tratați anterior prin chimioterapie, doza inițială este de **150 mg/m<sup>2</sup>/zi**, și este crescută la **200 mg/m<sup>2</sup>/zi** în cel de-al doilea ciclu, pe o perioadă de 5 zile, dacă nu apare toxicitate hematologică (NAN  $\geq$  1,5 x 10<sup>9</sup>/l și număr de trombocite > 100 x 10<sup>9</sup>/l). **Copii:** La pacienții în vârstă de 3 ani sau mai mult, un ciclu de tratament are 28 zile. Temodal se administrează oral în doză de **200 mg/m<sup>2</sup>/zi**, în primele 5 zile ale ciclului urmat de 23 zile de întrerupere a tratamentului. Pacienților copii care au primit anterior chimioterapie li se va administra o doză inițială de **150 mg/m<sup>2</sup>/zi** 5 zile, urmând ca doza să fie crescută la **200 mg/m<sup>2</sup>/zi** 5 zile, în cursul ciclului următor, dacă nu apar manifestări toxice hematologice.

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

Înainte fiecărui ciclu de tratament, trebuie întrunite următoarele valori ale parametrilor de laborator: NAN  $\geq$  1,5 x 10<sup>9</sup>/l și număr de trombocite  $\geq$  100 x 10<sup>9</sup>/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 depășește 1,5 x 10<sup>9</sup>/l, iar numărul de trombocite depășește 100 x 10<sup>9</sup>/l. Dacă NAN scade < 1,0 x 10<sup>9</sup>/l sau numărul de trombocite este < 50 x 10<sup>9</sup>/l, în cursul oricăruia dintre ciclurile terapeutice, în următorul ciclu doza trebuie să fie redusă cu un nivel. Nivelurile dozelor sunt 100 mg/m<sup>2</sup>, 150 mg/m<sup>2</sup> (nivel 0) și 200 mg/m<sup>2</sup> (nivel 1). Doza minimă recomandată este de 100 mg/m<sup>2</sup> (nivel - 1)

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

##### - Reacții adverse

Adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat: întreruperea definitivă a administrării de temozolomidă pe durata fazei **concomitente** de radioterapie și temozolomidă: NAN < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l; Număr de trombocite < 10 x 10<sup>9</sup>/l; toxicitate non-hematologică CTC (mai puțin alopecie, greață, 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/m<sup>2</sup> (nivel - 1), determină toxicitate (neutropenie, trombocitopenie)
- reapare același grad 3 de toxicitate non-hematologică CTC (mai puțin alopecie, greață, vărsături) după reducerea dozei
- toxicitate non-hematologică CTC de grad 4

##### - Co-morbidități NA

##### - Non-responder NA

##### - Non-compliant NA

- **Releuare tratament (condiții) - doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată NA**

## #M6

### VII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

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

## #B

### DCI: PEMETREXEDUM

#### I. Definiția afecțiunii: Mezoteliom pleural malign

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

#### II. Stadializarea afecțiunii: 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 și mod de administrare

- Schema terapeutică recomandată: PEMETREXED + cisplatin, tratament de prima linie.
- Doza recomandată de PEMETREXED este 500 mg/mp (aria suprafeței 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/m<sup>2</sup>, 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.

#### V. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- 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: hemograma completă, incluzând formula leucocitară (FL) și numărătoarea trombocitelor, se vor efectua teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcției renale și hepatice.
- Înainte de începerea fiecărui ciclu al chimioterapiei, pacienții trebuie să îndeplinească următoarele cerințe: numărul absolut de neutrofile (NAN) trebuie să fie  $\geq 1500$  celule/mm<sup>3</sup>, iar trombocitele trebuie să fie  $\geq 100000$  celule/mm<sup>3</sup>.
- Clearance-ul creatininei trebuie să fie  $\geq 45$  ml/min.
- Bilirubina totală trebuie să fie  $\leq 1,5$  ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină (FA), aspartat amino-transferaza (ASAT sau SGOT) și alanin amino-transferaza (ALAT sau SGPT) trebuie să fie  $< 3$  ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină, ASAT și ALAT  $\leq 5$  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 specialiști în Oncologie Medicală

#### I. Definiția afecțiunii: 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.

#### II. Stadializarea afecțiunii: 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 și mod de administrare

- Schema terapeutică recomandată: PEMETREXED + cisplatin, tratament de prima linie.
- Doza recomandată de PEMETREXED este 500 mg/m<sup>2</sup> (aria suprafeței 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/m<sup>2</sup>, 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.

### V. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- 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) și numărătoarea trombocitelor, se vor efectua teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcției renale și hepatice.
    - Înainte de începerea fiecărui ciclu al chimioterapiei, pacienții trebuie să îndeplinească următoarele cerințe: numărul absolut de neutrofile (NAN) trebuie să fie  $\geq 1500$  celule/mm<sup>3</sup>, iar trombocitele trebuie să fie  $\geq 100000$  celule/mm<sup>3</sup>.
    - Clearance-ul creatininei trebuie să fie  $\geq 45$  ml/min.
    - Bilirubina totală trebuie să fie  $\leq 1,5$  ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină (FA), aspartat amino-transferaza (ASAT sau SGOT) și alanin amino-transferaza (ALAT sau SGPT) trebuie să fie  $\leq 3$  ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină, ASAT și ALAT  $\leq 5$  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 specialiști în Oncologie Medicală

#### I. Definiția afecțiunii: Cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici.

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

#### II. Stadializarea afecțiunii: NSCLC avansat sau metastatic recidivat

### III. Criterii de includere:

- NSCLC documentat citologic/histopatologic ca non-scuamos
- la care s-a administrat anterior o linie de chimioterapie
- vârsta > 18 ani

### IV. Tratament și mod de administrare

- Schema terapeutică recomandată: PEMETREXED + cisplatin, tratament de prima linie
- Doza recomandată de PEMETREXED este 500 mg/m<sup>2</sup> (aria suprafeței 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/m<sup>2</sup>, 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.

### V. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- 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) și numărătoarea trombocitelor, se vor efectua teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcției renale și hepatice.

• Înainte de începerea fiecărui ciclu al chimioterapiei, pacienții trebuie să îndeplinească următoarele cerințe: numărul absolut de neutrofile (NAN) trebuie să fie  $\geq 1500$  celule/mm<sup>3</sup>, iar trombocitele trebuie să fie  $\geq 100000$  celule/mm<sup>3</sup>.

• Clearance-ul creatininei trebuie să fie  $\geq 45$  ml/min.

• Bilirubina totală trebuie să fie  $\leq 1,5$  ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină (FA), aspartat amino-transferaza (ASAT sau SGOT) și alanin amino-transferaza (ALAT sau SGPT) trebuie să fie  $\leq 3$  ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină, ASAT și ALAT  $\leq 5$  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 specialiști în Oncologie Medicală

### DCI: FLUDARABINUM

#### Protocol terapeutic de Tratament cu fludarabină (Fludara(R))

##### I. Definiția afecțiunii

Leucemia limfatică cronică cu celule B este o boală primitivă a țesutului limfatic caracterizată prin proliferarea malignă și acumularea unei clone de limfocite mici, imunologic incompetente.

Prevalența 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 pacienți afectați cu vârsta sub 50 de ani\*3) în timp ce ultimele statistici prezentată ESMO arată o creștere îngrijorătoare a raportului de pacienți tineri afectați, cu aproape o treime din pacienții cu LLC-B având vârsta de sub 55 ani\*1).

##### II. Stadializarea afecțiunii

Supraviețuirea medie din momentul diagnosticului variază între 2 și > 10 ani în funcție de stadiul inițial al bolii. Sunt utilizate două sisteme de stadializare clinică, Binet și Rai (tabel 1):

Tabel 1. Stadializare și prognostic LLC		
	Frecvență (%)	Supraviețuire medie
Stadializare Binet:		
A	63	> 10 ani
B	30	5 ani
C	7	1,53 ani
Stadializare Rai:		
0	Scăzut	30
I	Intermediar	60
II		
III	Înalt	10
IV		
		> 10 ani
		7 ani
		1,5 ani

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

Fludara(R) este utilizată, în monoterapie sau asociere, pentru:

- tratamentul inițial al LLC sau
- la pacienții cu LLC care nu a răspuns sau care a progresat în timpul sau după tratamentul standard cu cel puțin 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 combinații cu ciclofosfamidă  
- Pentru obținerea unor rate de remisie înalte și de calitate superioară la combinația FC (Fludara + Ciclofosfamidă) se poate asocia un anticorp monoclonal (Alemtuzumab)  
- La pacienții cu co-morbidități care pot limita opțiunile terapeutice (particular, insuficiența renală) se poate administra Fludarabină în doză redusă

• **LNH-Ig (Limfoame non-Hodgkin indolente):**

- în majoritatea cazurilor, terapie combinată: FC, FM, FCM  
- în combinații cu Rituximab (RFCM) la pacienții cu LNH-Ig stadiile III - IV, pentru obținerea remisiunii complete și a unei lungi perioade fără progresia bolii

• **LAM - protocol FLAG (Leucemie Acută Mieloblastică)**

• **Tratamentul de a doua linie:**

• **LLC:**

- Se poate repeta tratamentul inițial la pacienții care au recăzut după > 12 luni de la terapia anterioară

- La pacienții refractari sau care recad după terapii care conțin Fludarabină se recomandă combinații care conțin Fludarabină (FC, FCM) ± anticorpi monoclonali (FA)

• **LNH-Ig:**

- La pacienții cu NHL-Ig care nu au răspuns sau care au progresat în timpul sau după administrarea schemei terapeutice standard cu cel puțin un agent alkilant.

• **LAM - protocol FLAG (Leucemie Acută Mieloblastică)**

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

Conform rezumatului caracteristicilor produsului, doza recomandată este de:

- 25 mg/m<sup>2</sup> administrată iv, zilnic timp de 5 zile consecutive, la fiecare 28 de zile.

- 40 mg/m<sup>2</sup> administrată oral, zilnic timp de 5 zile consecutive, la fiecare 28 de zile.

- În condiții speciale (regimuri terapeutice combinate sau co-morbidități severe), Fludara(R) poate fi utilizată în doză redusă.

- Pentru pacienții cu LLC de obicei cel mai bun răspuns terapeutic se obține, de regulă, după **6 cicluri** de tratament.

- Pentru pacienții cu LNH-Ig, Fludara(R) se administrează până la obținerea răspunsului terapeutic adecvat (remisiune completă sau parțială). După obținerea răspunsului terapeutic adecvat, trebuie luate în considerare încă două cicluri de tratament. În studiile clinice, majoritatea pacienților au primit **8 cicluri** de tratament.

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

• Examen clinic (limfadenopatie, hepato-splenomegalie)

Evaluarea răspunsului include:

• Hemoleucograma

• Radiografie toracică și ecografie abdominală sau CT

• Biopsie medulară (numai la pacienții cu remisiune completă hematologică)\*1).

VI. Criterii de excludere din tratament:

• **Reacții adverse:**

i. hipersensibilitate la fludarabină sau la oricare din excipienții produsului

• **Co-morbidități**

i. la pacienți cu insuficiență renală cu un clearance al creatininei < 30 ml/min

ii. anemie hemolitică decompensată

- **Non-responder**

i. Progresia bolii

## **VII. Reluare tratament (condiții)**

- Monoterapie sau asociere la pacienții care au suferit recăderea bolii după tratamentul anterior cu excepția pacienților:
  - la care durata răspunsului după terapia cu fludarabină este mai mică de 6 luni sau
  - la care terapia cu fludarabină reprezintă o contraindicație (se utilizează terapia pe bază de alemtuzumab).

## **#M6**

### **VIII. Prescriptori**

*Inițierea se face de către medicii din specialitățile 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 desemnați doar pentru formele cu administrare orală.*

## **#B**

### **Bibliografie:**

1. Eichhorts B, Hallek M. et all, Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Recommendations 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. Definiția afecțiunii**

#### Cancer mamar

DOCETAXELUM este indicat, în asociere cu doxorubicină și ciclofosamidă, 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 afecțiune.

DOCETAXELUM este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacientelor cu cancer mamar avansat loco-regional sau metastazat, după eșecul 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 și 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 eșecul chimioterapiei citotoxice. Tratamentul anterior trebuie să fi inclus o antraciclină.

### **II. Stadializarea afecțiunii: 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/m<sup>2</sup> administrat la o oră după administrarea de doxorubicină 50 mg/m<sup>2</sup> și ciclofosfamidă 500 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>. Pentru tratamentul de primă linie, docetaxelul în doză de 75 mg/m<sup>2</sup> se asociază cu doxorubicină (50 mg/m<sup>2</sup>).

Doza de docetaxel recomandată în asociere cu trastuzumab este de 100 mg/m<sup>2</sup> o dată la trei săptămâni, cu trastuzumab administrat săptămânal. În studiul pivot, perfuzia inițială 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/m<sup>2</sup> o dată la trei săptămâni și capecitabină în doză de 1250 mg/m<sup>2</sup> 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  $\geq 1500/\text{mm}^3$ . La pacienții care în timpul tratamentului cu docetaxel au avut neutropenie febrilă, număr de neutrofile  $< 500/\text{mm}^3$  timp de mai mult de o săptămână, reacții cutanate severe sau cumulative sau neuropatie periferică severă, doza de docetaxel trebuie redusă de la 100 mg/m<sup>2</sup> la 75 mg/m<sup>2</sup> și/sau de la 75 la 60 mg/m<sup>2</sup>. Dacă pacientul continuă să aibă aceste reacții la doza de 60 mg/m<sup>2</sup>, tratamentul trebuie întrerupt definitiv.

În studiul pivot, pacientelor care au primit tratament adjuvant pentru cancer mamar și care au avut neutropenie complicată (inclusiv neutropenie prelungită, neutropenie febrilă sau infecție), 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 reacție, trebuie să se continue administrarea de G-CSF, iar doza de docetaxel trebuie redusă la 60 mg/m<sup>2</sup>.

Cu toate acestea, în practica clinică, neutropenia poate să apară mai devreme. Prin urmare, utilizarea G-CSF trebuie luată în considerare în funcție de riscul de neutropenie al pacientului și de recomandările curente. La pacientele care au stomatită de gradul 3 sau 4, trebuie redusă doza de docetaxel la 60 mg/m<sup>2</sup>.

#### **Contraindicații**

Hipersensibilitate la docetaxel sau la oricare dintre excipienți.

Docetaxelul nu trebuie administrat la pacienții care au anterior inițierii tratamentului un număr de neutrofile  $< 1500/\text{mm}^3$ .

Docetaxelul nu trebuie administrat la femeile gravide sau care alăptează.

Docetaxelul nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu sunt disponibile date (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Când sunt utilizate și alte medicamente în asociere cu docetaxel, se respectă, de asemenea, contraindicațiile acestora.

### **V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate): RR, DFS, Supraviețuire globală**

**VI. Reluare tratament: tratamentul cu Docetaxelum se poate relua la pacientele care au răspuns inițial la tratament și care prezintă reluare de evoluție după un interval mai mare de 6 luni de la încheierea tratamentului.**

### **VII. Prescriptori: medici specialiști oncologie medicală**

#### **I. Definiția afecțiunii**

Cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici

DOCETAXELUM este indicat pentru tratamentul pacienților cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, avansat loco-regional sau metastazat, după eșecul chimioterapiei.

DOCETAXELUM este indicat, în asociere cu cisplatină, pentru tratamentul pacienților cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, nerezecabil, avansat loco-regional sau metastazat, la pacienții care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecțiune.

**II. Stadializarea afecțiunii:** 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 pacienții cu cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, netratați anterior cu chimioterapice, regimul de dozaj recomandat este docetaxel  $75 \text{ mg/m}^2$ , urmat imediat de cisplatină  $75 \text{ mg/m}^2$  timp de 30 - 60 minute. Pentru tratamentul după eșec al chimioterapiei anterioare cu compuși de platină, doza recomandată este de  $75 \text{ mg/m}^2$  în monoterapie.

#### **Ajustarea dozelor în timpul tratamentului**

La pacienții cărora li se stabilește doza inițială de docetaxel de  $75 \text{ mg/m}^2$  în asociere cu cisplatină și a căror valoare minimă a numărului de trombocite în timpul ciclului anterior de tratament este de  $< 25000/\text{mm}^3$ , la pacienții care au avut neutropenie febrilă sau la pacienții cu fenomene toxice non-hematologice grave, doza de docetaxel în ciclurile următoare trebuie redusă la  $65 \text{ mg/m}^2$ .

#### **Contraindicații**

Hipersensibilitate la docetaxel sau la oricare dintre excipienți.

Docetaxelul nu trebuie administrat la pacienții care au anterior inițierii tratamentului un număr de neutrofile  $< 1500/\text{mm}^3$ .

Docetaxelul nu trebuie administrat la femeile gravide sau care alăptează.

Docetaxelul nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu sunt disponibile date (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Când sunt utilizate și alte medicamente în asociere cu docetaxel, se respectă, de asemenea, contraindicațiile acestora.

**V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate): RR, DFS, Supraviețuire globală**

**VI. Reluare tratament: tratamentul cu Docetaxelum se poate relua la pacienții care au răspuns inițial la tratament și care prezintă reluare de evoluție după un interval mai mare de 6 luni de la încheierea tratamentului.**

**Prescriptori: medici specialiști oncologie medicală**

#### **I. Definiția afecțiunii**

##### Adenocarcinom gastric

DOCETAXELUM este indicat, în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil, pentru tratamentul pacienților cu adenocarcinom gastric metastazat, inclusiv adenocarcinom al joncțiunii gastroesofagiene, care nu au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică.

**II. Stadializarea afecțiunii:** cancer gastric metastazat

**III. Criterii de includere:** adenocarcinom gastric metastazat, netratat anterior cu chimioterapie

#### **IV. Tratament**

Doza recomandată de docetaxel este de  $75 \text{ mg/m}^2$  în perfuzie cu durata de 1 oră, urmată de cisplatină  $75 \text{ mg/m}^2$  în perfuzie cu durata de 1 până la 3 ore (ambele numai în prima zi), urmate de 5-fluorouracil

750 mg/m<sup>2</sup> pe zi, administrat în perfuzie continuă cu durata de 24 ore, timp de 5 zile, începând de la sfârșitul perfuziei cu cisplatină. Tratamentul se repetă o dată la trei săptămâni. Pacienții trebuie să primească premedicație cu antiemetice și 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 infecție neutropenică, doza de docetaxel trebuie redusă de la 75 la 60 mg/m<sup>2</sup>. Dacă survin episoade ulterioare de neutropenie complicată, doza de docetaxel trebuie redusă de la 60 la 45 mg/m<sup>2</sup>. În caz de trombocitopenie de grad 4, doza de docetaxel trebuie redusă de la 75 la 60 mg/m<sup>2</sup>. Pacienții nu trebuie retratați cu cicluri ulterioare de docetaxel până când numărul neutrofilelor nu revine la o valoare > 1500/mm<sup>3</sup>, iar plachetele la o valoare > 100000/mm<sup>3</sup>. Dacă aceste fenomene toxice persistă, tratamentul se întrerupe definitiv (vezi pct. 4.4).

Modificările de doză recomandate în caz de fenomene toxice la pacienții tratați cu docetaxel în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil (5-FU):

<b>Toxicitate</b>	<b>Ajustarea dozei</b>
Diaree de grad 3	Primul episod: se reduce doza de 5-FU cu 20%. Al doilea episod: se reduce apoi doza de docetaxel cu 20%.
Diaree de grad 4	Primul episod: se reduc dozele de docetaxel și 5-FU cu 20%. Al doilea episod: întreruperea definitivă a tratamentului.
Stomatită/ mucozită de grad 3	Primul episod: se reduce doza de 5-FU cu 20%. Al doilea episod: întreruperea definitivă numai a 5-FU, pentru toate ciclurile ulterioare. Al treilea episod: se reduce doza de docetaxel cu 20%.
Stomatită/ mucozită de grad 4	Primul episod: întreruperea definitivă numai a 5-FU, pentru toate ciclurile ulterioare. Al doilea episod: se reduce doza de docetaxel cu 20%.

În studiul clinic pivot la pacienții care au prezentat neutropenie complicată (incluzând neutropenie prelungită, neutropenie febrilă sau infecție), s-a recomandat să se utilizeze G-CSF pentru a furniza o acoperire profilactică (de exemplu ziua 6 - 15) în toate ciclurile următoare.

### **Contraindicații**

Hipersensibilitate la docetaxel sau la oricare dintre excipienți.

Docetaxelul nu trebuie administrat la pacienții care au anterior inițierii tratamentului un număr de neutrofile < 1500/mm<sup>3</sup>.

Docetaxelul nu trebuie administrat la femeile gravide sau care alăptează.

Docetaxelul nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu sunt disponibile date (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Când sunt utilizate și alte medicamente în asociere cu docetaxel, se respectă, de asemenea, contraindicațiile acestora.

### **V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate): RR, DFS, Supraviețuire globală**

### **VI. Reluare tratament: Tratamentul se administrează până la progresia bolii și/sau toxicitate necontrolabilă**

### **VII. Prescriptori: medici specialiști oncologie medicală**

### **I. Definiția afecțiunii**

#### **Cancer al capului și gâtului**

DOCETAXELUM în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil este indicat pentru tratament de inducție la pacienți cu carcinom cu celule scuamoase, al capului și gâtului, avansat local.

## II. Stadializarea afecțiunii: carcinom scuamos local-avansat

## III. Criterii de includere: carcinom scuamos local-avansat, netratat anterior

## IV. Tratament

Pacienții trebuie să primească premedicație cu antiemetice și hidratare adecvată (înainte și după administrarea de cisplatină). Profilactic, poate fi utilizat G-CSF pentru a diminua riscul toxicității hematologice. Toți pacienții din brațul cu docetaxel al studiilor TAX 323 și TAX 324 au primit antibioterapie profilactică.

### • Chimioterapie de inducție urmată de radioterapie

Pentru tratamentul de inducție al carcinomului cu celule scuamoase, avansat local, inoperabil, al capului și gâtului (CCSCG), doza de docetaxel recomandată este de 75 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie cu durata de 1 oră, urmată de cisplatină 75 mg/m<sup>2</sup> timp de 1 oră, în prima zi, urmate de 5-fluorouracil în perfuzie continuă cu 750 mg/m<sup>2</sup> și zi, timp de cinci zile. Acest regim terapeutic se administrează la fiecare 3 săptămâni, timp de 4 cicluri. După chimioterapie, pacienții trebuie să urmeze radioterapie.

### • Chimioterapie de inducție urmată de chimioradioterapie

Pentru tratamentul de inducție la pacienții cu carcinom cu celule scuamoase, avansat local (tehnic nerezecabil, tratament chirurgical puțin probabil și ținând păstrarea organului), al capului și gâtului (CCSCG), doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră în ziua 1, urmată de cisplatină 100 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă cu durata de 30 de minute până la 3 ore, urmată de 5-fluorouracil 1000 mg/m<sup>2</sup> și 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, pacienții 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 infecție neutropenică, doza de docetaxel trebuie redusă de la 75 la 60 mg/m<sup>2</sup>. Dacă survin episoade ulterioare de neutropenie complicată, doza de docetaxel trebuie redusă de la 60 la 45 mg/m<sup>2</sup>. În caz de trombocitopenie de grad 4, doza de docetaxel trebuie redusă de la 75 la 60 mg/m<sup>2</sup>. Pacienții nu trebuie retratați cu cicluri ulterioare de docetaxel până când numărul neutrofilelor nu revine la o valoare > 1500/mm<sup>3</sup>, iar plachetele la o valoare > 100000/mm<sup>3</sup>. Dacă aceste fenomene toxice persistă, tratamentul se întrerupe definitiv (vezi pct. 4.4).

Modificările de doză recomandate în caz de fenomene toxice la pacienții tratați cu docetaxel în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil (5-FU):

Toxicitate	Ajustarea dozei
Diaree de grad 3	Primul episod: se reduce doza de 5-FU cu 20%. Al doilea episod: se reduce apoi doza de docetaxel cu 20%.
Diaree de grad 4	Primul episod: se reduc dozele de docetaxel și 5-FU cu 20%. Al doilea episod: întreruperea definitivă a tratamentului.
Stomatită/ mucozită de grad 3	Primul episod: se reduce doza de 5-FU cu 20%. Al doilea episod: întreruperea definitivă numai a 5-FU, pentru toate ciclurile ulterioare. Al treilea episod: se reduce doza de docetaxel cu 20%.
Stomatită/ mucozită de grad 4	Primul episod: întreruperea definitivă numai a 5-FU, pentru toate ciclurile ulterioare. Al doilea episod: se reduce doza de docetaxel cu 20%.

## Contraindicații

Hipersensibilitate la docetaxel sau la oricare dintre excipienți.

Docetaxelul nu trebuie administrat la pacienții care au anterior inițierii tratamentului un număr de neutrofile  $< 1500/\text{mm}^3$ .

Docetaxelul nu trebuie administrat la femeile gravide sau care alăptează.

Docetaxelul nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu sunt disponibile date.

Când sunt utilizate și alte medicamente în asociere cu docetaxel, se respectă, de asemenea, contraindicațiile acestora.

## **V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate): RR, DFS, Supraviețuire globală**

### **VI. Reluare tratament: NA**

### **VII. Prescriptori: medici specialiști oncologie medicală**

#### **I. Definiția afecțiunii**

##### Cancer de prostată

DOCETAXELUM este indicat, în asociere cu prednison sau prednisolon, pentru tratamentul pacienților cu cancer de prostată metastazat, hormono-rezistent.

#### **II. Stadializarea afecțiunii: cancer de prostată metastazat**

#### **III. Criterii de includere: cancer de prostată metastazat, rezistent la hormonoterapie**

#### **IV. Tratament**

Doza recomandată de docetaxel este de  $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ . 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  $\geq 1500/\text{mm}^3$ . La pacienții care în timpul tratamentului cu docetaxel au avut neutropenie febrilă, număr de neutrofile  $< 500/\text{mm}^3$  timp de mai mult de o săptămână, reacții cutanate severe sau cumulative sau neuropatie periferică severă, doza de docetaxel trebuie redusă de la  $100 \text{ mg}/\text{m}^2$  la  $75 \text{ mg}/\text{m}^2$  și/sau de la 75 la  $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ . Dacă pacientul continuă să aibă aceste reacții la doza de  $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ , tratamentul trebuie întrerupt definitiv.

#### **Contraindicații**

Hipersensibilitate la docetaxel sau la oricare dintre excipienți.

Docetaxelul nu trebuie administrat la pacienții care au anterior inițierii tratamentului un număr de neutrofile  $< 1500/\text{mm}^3$ .

Docetaxelul nu trebuie administrat la femeile gravide sau care alăptează.

Docetaxelul nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu sunt disponibile date.

Când sunt utilizate și alte medicamente în asociere cu docetaxel, se respectă, de asemenea, contraindicațiile acestora.

## **V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate): RR, DFS, Supraviețuire globală**

### **VI. Reluare tratament: Tratamentul se administrează până la progresia bolii și/sau toxicitate necontrolabilă**

### **VII. Prescriptori: medici specialiști oncologie medicală**

#### **DCI: INTERFERONUM ALFA 2A**



## **I. Definiția afecțiunii**

### **Leucemia cu celule păroase**

## **II. Stadializarea afecțiunii**

Leucemie cu celule păroase

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

Leucemia cu celule păroase.

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

Tratament inițial. 3 milioane U.I. zilnic, administrate subcutanat, timp de 16 - 24 săptămâni. În cazul apariției intoleranței, 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 și frecvența administrării. (1,5 milioane U.I. de 3 ori pe săptămână).

Tratament de întreținere. 3 milioane U.I., de trei ori pe săptămână injectate subcutanat. În caz de intoleranță, se va reduce doza la 1,5 milioane U.I. de trei ori pe săptămână.

Durata tratamentului. Tratamentul trebuie efectuat aproximativ șase luni, după care medicul va aprecia dacă pacientul a răspuns favorabil, deci se continuă tratamentul, sau dacă nu a răspuns la terapie, situație în care tratamentul se întrerupe. Unii pacienți au fost tratați 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 și periodicitate)**

Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Roferon. O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei, consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Roferon-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții 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 afecțiuni cardiace preexistente;
- disfuncție severă renală, hepatică sau a măduvei hematopoietice;
- epilepsie și/sau alte disfuncții ale sistemului nervos central;
- hepatită cronică decompensată sau ciroză hepatică severă;
- hepatită cronică care este sau a fost tratată recent cu agenți imunosupresori, cu excepția 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.

### **- Reacții adverse**

Majoritatea pacienților au prezentat simptome pseudo-gripale, ca astenie, febră, frisoane, scăderea apetitului, dureri musculare, cefalee, artralгии și transpirație. Aceste efecte adverse acute pot fi de obicei reduse sau eliminate prin administrarea simultană de paracetamol și tind să se diminueze la continuarea terapiei sau la reducerea dozei. Uneori, continuarea tratamentului poate fi însoțită de slăbiciune, stare de oboseală.

Aproximativ două treimi din bolnavii canceroși au acuzat anorexie, iar o jumătate, greață. Voma, tulburările de gust, senzația de uscăciune a gurii, scăderea în greutate, diareea și durerile abdominale de intensitate mică sau moderată; mai rar au fost semnalate: constipație, flatulență; ocazional s-a produs pirozis, activarea ulcerului și hemoragii gastrointestinale minore.

Amețeală, vertij, tulburări de vedere, scăderi ale funcției cerebrale, tulburări de memorie, depresie, somnolență, confuzie mentală, nervozitate și tulburări de somn. Alte complicații neobișnuite constau în: tendința la suicid, somnolența puternică, convulsiile, coma, accidente cerebrovasculare, impotența tranzitorie, retinopatia ischemică.

- **Non-responder NA**

- **Non-compliant NA**

## **VII. Reluare tratament (condiții) - NA**

## **VIII. Prescriptori - Medici Hematologi, Oncologi**

### **I. Definiția afecțiunii**

#### **Sarcom Kaposi asociat cu SIDA**

### **II. Stadializarea afecțiunii**

Interferon A este indicat pentru tratamentul pacienților cu sarcom Kaposi asociat cu SIDA, cu CD4 > 250/mm<sup>3</sup>.

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

Sarcom Kaposi asociat cu SIDA

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

Tratament inițial. La pacienți de 18 ani sau mai mult, Roferon-A se administrează subcutanat, în doză crescută gradat până la cel puțin 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 și, dacă este tolerată, trebuie crescută la:
zilele 10 - 84:	36 milioane U.I./zi.

Tratament de întreținere. Roferon-A se injectează subcutanat, de trei ori pe săptămână, în doza maximă de întreținere tolerată de pacient, fără a se depăși 36 milioane U.I.

Pacienții cu sarcom Kaposi și SIDA tratați cu 3 milioane U.I. Roferon-A zilnic au răspuns mai slab decât cei tratați cu dozele recomandate.

Durata tratamentului. Pentru evaluarea răspunsului la tratament trebuie urmărită evoluția 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 evidențiază obișnuit după aproximativ 3 luni de tratament. Unii pacienți au fost tratați timp de 20 de luni fără întrerupere. La cei cu răspuns favorabil la tratament, trebuie continuată administrarea cel puțin 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 și periodicitate)**

Un bun control al infecției virale (încărcătură virală HIV scăzută, CD4 crescut) poate avea ca rezultat evoluția cât mai lentă a sarcomului Kaposi.

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

#### **- Reacții adverse**

Simptome pseudo-gripale, ca astenie, febră, frisoane, scăderea apetitului, dureri musculare, cefalee, artralgi și transpirație. Scăderea numărului de celule albe.

#### **- Co-morbidități**

Pacienții co-infecțați, cu ciroză avansată, cărora li se administrează HAART (terapie antiretrovirală înaltă), pot prezenta risc crescut de decompensare hepatică și deces. Pacienții cu istoric de insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic și/sau aritmii în antecedente sau prezente cu Roferon A, necesită o monitorizare atentă. Se recomandă ca pacienților care prezintă tulburări cardiace preexistente să li se efectueze electrocardiografe înainte și în cursul tratamentului. Aritmiile cardiace (în special supraventriculare) răspund de obicei la terapia convențională, dar pot necesita întreruperea tratamentului cu Roferon A.

- **Non-responder NA**

- **Non-compliant NA**

## **VII. Reluare tratament (condiții) - NA**

## **VIII. Prescriptori - Medici Hematologi, Oncologi, Infecționist**

### **I. Definiția afecțiunii**

#### **Leucemia mieloidă cronică**

### **II. Stadializarea afecțiunii**

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 translocatie bcr/abl pozitivă.

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

Schema de tratament. La pacienți 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. Pacienții trebuie tratați cel puțin 8 săptămâni, preferabil 12 săptămâni, înainte ca medicul să decidă continuarea terapiei la cei ce au răspuns la aceasta sau întreruperea ei în cazul pacienților ai căror parametri hematologici nu s-au modificat. La pacienții cu răspuns favorabil, tratamentul trebuie continuat până la obținerea unei remisiuni hematologice complete, fără a depăși 18 luni.

Toți pacienții cu răspuns hematologic complet trebuie tratați 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, deși s-au constatat remisiuni citogenetice la doi ani după începerea tratamentului.

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

Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Roferon. O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei, consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Roferon-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții 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.

#### **- Reacții adverse**

Înterupere tratament în caz de: afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid, reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție bronșică, anafilaxie).

În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.

Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Roferon-A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Roferon-A.

#### **- Co-morbidități**

O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Roferon-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

#### **- Non-responder NA**

#### **- Non-compliant NA**

### **VII. Reluare tratament (condiții) - NA**

### **VIII. Prescriptori - Medici Hematologi, Oncologi**

#### **I. Definiția afecțiunii**

#### **Limfom cutanat cu celule T**

#### **II. Stadializarea afecțiunii**

Limfomului cutanat cu celule T

Tratament inițial. În cazul pacienților 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 întreținere. Roferon-A se administrează de trei ori pe săptămână, în doza maximă tolerată de pacient, fără a depăși 18 milioane U.I.

Durata tratamentului. Pacienții trebuie tratați cel puțin 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 pacienților cu răspuns favorabil este de 12 luni (pentru a mări șansele obținerii unui rezultat optim prelungit).

Unii pacienți au fost tratați 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, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

Tratament inițial. În cazul pacienților 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 întreținere. Roferon-A se administrează de trei ori pe săptămână, în doza maximă tolerată de pacient, fără a depăși 18 milioane U.I.

Durata tratamentului. Pacienții trebuie tratați cel puțin 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 pacienților cu răspuns favorabil este de 12 luni (pentru a mări șansele obținerii unui rezultat optim prelungit).

Unii pacienți au fost tratați 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 și periodicitate)**

Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Roferon. O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Roferon-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

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

#### **- Reacții adverse**

Întrerupere tratament în caz de: afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid, reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție bronșică, anafilaxie).

În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă a funcțiilor acestor organe.

Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Roferon-A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Roferon-A.

#### **- Co-morbidități**

O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv

poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Roferon-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

- **Non-responder NA**

- **Non-compliant NA**

## **VII. Reluare tratament (condiții) - NA**

## **VIII. Prescriptori - Medici Hematologi, Oncologi**

### **I. Definiția afecțiunii**

#### **Limfom non-Hodgkinian folicular**

### **II. Stadializarea afecțiunii**

Limfomul non-Hodgkin folicular în stadiu avansat.

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

Limfomul non-Hodgkin folicular.

### **IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioadă de tratament)**

Roferon-A se administrează concomitent cu tratamentul convențional (de exemplu asociația cidofosamidă, prednison, vincristină și doxorubicină), în funcție de schema chimioterapică, câte 6 milioane U.I./m<sup>2</sup> injectate subcutanat din ziua 22 până în ziua 26 a fiecărui ciclu de 28 de zile.

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

Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Roferon. O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Roferon-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

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

#### **- Reacții adverse**

Înterupere tratament în caz de: afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid, reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție bronșică, anafilaxie).

În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă a funcțiilor acestor organe.

Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Roferon-A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Roferon-A.

#### **- Co-morbidități**

O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în

special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Roferon-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

- **Non-responder NA**

- **Non-compliant NA**

## **VII. Reluare tratament (condiții) - NA**

## **VIII. Prescriptori - Medici Hematologi, Oncologi**

### **I. Definiția afecțiunii**

#### **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 și o prelungire a supraviețuirii la acești pacienți.

### **II. Stadializarea afecțiunii**

Carcinom renal avansat

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

Carcinom renal avansat

### **IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioadă de tratament)**

Schema recomandată de creștere 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 toleranța este

bună)

Pacienții care obțin un răspuns complet pot întrerupe tratamentul după trei luni de la stabilizarea remisiunii.

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

Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Roferon. O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Roferon-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

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

#### **- Reacții adverse**

Întrerupere tratament în caz de: afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid, reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție bronșică, anafilaxie).

În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă a funcțiilor acestor organe.

Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Roferon-A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Roferon-A.

#### **- Co-morbidități**

O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Roferon-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

#### **- Non-responder NA**

#### **- Non-compliant NA**

### **VII. Reluare tratament (condiții) - NA**

### **VIII. Prescriptori - medici specialiști oncologie medicală**

#### **I. Definiția afecțiunii**

##### **Melanom malign rezectat chirurgical**

Tratamentul adjuvant cu doze scăzute de Roferon A, după rezecția chirurgicală a melanomului malign prelungește perioada de remisie a bolii fără metastaze.

#### **II. Stadializarea afecțiunii**

Melanom malign rezectat chirurgical

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

Melanom malign rezectat chirurgical

#### **IV. Tratament (doze, condițiile 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 intervenția chirurgicală. În cazul în care apare intoleranța la tratament doza trebuie scăzută la 1,5 milioane U.I. administrată de trei ori pe săptămână.

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

Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Roferon. O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Roferon-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

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

#### **- Reacții adverse**



Înterupere tratament în caz de: afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid, reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție bronșică, anafilaxie).

În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă a funcțiilor acestor organe.

Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Roferon-A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Roferon-A.

#### **- Co-morbidități**

O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Roferon-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

#### **- Non-responder NA**

#### **- Non-compliant NA**

### **VII. Reluare tratament (condiții) - NA**

### **VIII. Prescriptori - medici specialiști oncologie medicală**

## **#M3**

### **PROTOCOLUL TERAPEUTIC ÎN HEPATITĂ CRONICĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ CU VIRUS VHB (LB01B)**

#### ***DIAGNOSTICUL, CRITERIILE DE ELIGIBILITATE, ALEGEREA SCHEMEI TERAPEUTICE ȘI URMĂRIREA ÎN CURSUL TERAPIEI ANTIVIRALE A PACIENȚILOR CU HEPATITĂ CRONICĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHB***

#### **HEPATITA ACUTĂ CU VHB**

##### ***Criteria de includere în tratament:***

- *biochimic: ALT  $\geq$  5 x N*
- *virusologic:*
  - *AgHBs pozitiv;*
  - *IgM antiHBc pozitiv;*
  - *AgHBe pozitiv sau negativ*
  - *IgG antiVHD negativ;*
  - *ADN - VHB pozitiv.*

##### ***Schema de tratament***

• *entecavir 0,5 mg/zi timp de 6 luni, cu repetarea ADN - VHB la 12 săptămâni precum și urmărirea seroconversiei Ag/Ac Hbe și respectiv Ag/Ac HBs*

#### **HEPATITA CRONICĂ CU VHB**

## **#M6**

## **1. HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI NAIVI**

### **1.1. HEPATITA CRONICĂ CU VHB CU AgHBe POZITIV**

*Criterii de includere în tratament:*

- *biochimic:*
  - *ALT  $\geq 2 \times N$*
- *virusologic:*
  - *AgHBs pozitiv;*
  - *AgHBe pozitiv și antiHBe negativ;*
  - *IgG antiHVD negativ;*
  - *ADN-VHB  $\geq 2.000$  UI/ml.*
- *evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii prin PBH sau Fibromax*
  - *pacienții cu criteriile de mai sus nu necesită evaluarea fibrozei și a activității necroinflamatorii*
  - *la pacienții cu ALT  $< 2 \times N$  și vârsta  $> 40$  ani, se efectuează puncție biopsie hepatică sau*

*Fibromax și se tratează dacă este boală semnificativă;*

- *Indicații terapeutice în funcție de vârstă:*
  - *la pacienții  $\leq 50$  de ani se recomandă tratament cu entecavir\*, adefovir sau interferon pegylat.*
- *Interferonul pegilat se recomandă la pacienți tineri cu valori moderate ale ALT și viremiei.*
- *la pacienții  $> 50$  de ani dar  $\leq 65$  ani de preferat tratamentul cu analogi nucleotidici/zidici.*
- *la pacienții  $> 65$  de ani de preferat tratamentul cu lamivudină*

#### **Schema de tratament**

- *Entecavir*
  - *Doza recomandată: 0,5 mg/zi*
  - *Durata terapiei:  $> 1$  an*

*sau*

- *Adefovir*
  - *Doza recomandată: 10 mg/zi*
  - *Durata terapiei:  $> 1$  an*

*sau*

- *Lamivudină*
  - *Doza recomandată: 100 mg/zi*
  - *Durata terapiei:  $> 1$  an*

*sau*

- *Interferon pegylat alfa-2a*
  - *Doza recomandată: 180 mcg/săpt*
  - *Durata terapiei: 48 de săptămâni*

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

- *Evaluarea răspunsului inițial se face la 6 luni de terapie prin determinarea:*
  - *ALT*
  - *ADN-VHB.*
- *Ulterior se vor verifica periodic, la interval de șase luni, până la obținerea nedetectabilității viremiei și la 12 luni după ce viremia devine nedetectabilă:*
  - *ALT;*
  - *Seroconversia în sistemul HBs;*
  - *Seroconversia în sistemul HBe;*
  - *ADN-VHB.*
- *Tratamentul va dura până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni după seroconversie.*
  - *Creșterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creșterea viremiei sub tratament se consideră rezistență și lipsă de răspuns terapeutic.*
  - *Rezistența și lipsa de răspuns impun reevaluarea pacientului și luarea unei noi decizii terapeutice.*

### **1.2. HEPATITA CRONICĂ CU VHB CU AgHBe NEGATIV**

### **Criteria de includere în tratament:**

- *biochimic:*
  - *ALT  $\geq 2 \times N$*
- *virusologic:*
  - *AgHBs pozitiv;*
  - *AgHBe negativ și antiHBe pozitiv;*
  - *IgG antiHVD negativ;*
- *ADN-VHB  $\geq 2.000$  UI/ml.*
- *evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii prin PBH sau Fibromax*
  - *pacienții cu criteriile de mai sus nu necesită evaluarea fibrozei și a activității necroinflamatorii*
  - *la pacienții cu ALT  $< 2 \times N$  și vârsta  $> 40$  ani, se efectuează puncție biopsie hepatică sau Fibromax și se tratează dacă este boală semnificativă;*
- *Indicații terapeutice în funcție de vârstă:*
  - *la pacienții  $\leq 50$  de ani se recomandă tratament cu entecavir\*, adefovir sau interferon pegylat*
  - *Interferonul pegilat se recomandă la pacienți tineri cu valori moderate ale ALT și viremiei*
  - *la pacienții  $> 50$  de ani dar  $\leq 65$  ani se recomandă tratament cu analogi nucleozidici/tidici.*
  - *la pacienții  $> 65$  de ani de preferat tratament cu lamivudină*

### **Schema de tratament**

- *Entecavir*
    - *Doza recomandată: 0,5 mg/zi*
    - *Durata terapiei:  $> 1$  an*
- sau*
- *Adefovir*
    - *Doza recomandată: 10 mg/zi*
    - *Durata terapiei:  $> 1$  an*
- sau*
- *Lamivudină*
    - *Doza recomandată: 100 mg/zi*
    - *Durata terapiei:  $> 1$  an*
- sau*
- *Interferon pegylat alfa-2a*
    - *Doza recomandată: 180 mcg/săpt*
    - *Durata terapiei: 48 de săptămâni*

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

- *Evaluarea răspunsului inițial se face la 6 luni de terapie prin determinarea:*
  - *ALT*
  - *ADN-VHB.*
- *Ulterior se vor verifica periodic, la interval de șase luni, până la obținerea nedetectabilității viremiei și la 12 luni după ce viremia devine nedetectabilă:*
  - *ALT;*
  - *Seroconversia în sistemul HBs;*
  - *ADN-VHB.*
- *Tratamentul va dura până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și AND-VHB nedetectabil și încă 6 luni după seroconversie.*
- *Creșterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creșterea viremiei sub tratament se consideră rezistență și lipsă de răspuns terapeutic.*
- *Rezistența și lipsa de răspuns impun reevaluarea pacientului și luarea unei noi decizii terapeutice.*

### **1.3. CIROZA HEPATICĂ COMPENSATĂ**

#### **Criteria de includere în tratament:**

- *ADN-VHB  $\geq 2.000$  UI/ml, se recomandă tratament*
- *ADN-VHB  $< 2.000$  UI/ml, se recomandă monitorizarea pacientului sau tratament*
- *AgHBe pozitiv/negativ;*

- IgG anti-VHD negativ;

### **Schema de tratament**

- Entecavir

- Doza recomandată: 0,5 mg/zi

- Durata terapiei: > 1 an

sau

- Adefovir

- Doza recomandată: 10 mg/zi

- Durata terapiei: > 1 an

sau

- Lamivudină

- Doza recomandată: 100 mg/zi

- Durata terapiei: > 1 an

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

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

- ALT

- ADN-VHB.

- Ulterior se vor verifica periodic, la interval de șase luni, până la obținerea nedetectabilității viremiei și la 12 luni după ce viremia devine nedetectabilă:

- ALT;

- Seroconversia în sistemul HBs;

- Seroconversia în sistemul HBe;

- ADN-VHB.

Tratamentul va dura până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni după seroconversie.

- Creșterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune:

a) efectuarea viremiei, iar creșterea viremiei sub tratament se consideră rezistență și lipsă de răspuns terapeutic

b) determinarea Ac VHD și VHB. Apariția Ac VHD impune efectuarea încărcăturii virale pentru VHD. Dacă ARN-VHD este pozitiv, se ia în considerare terapia cu peginterferon în asociere. Dacă ARN-VHD este nedetectabil se reevaluează schema terapeutică

- Rezistența și lipsa de răspuns impun reevaluarea pacientului și luarea unei noi decizii terapeutice în funcție de rezultatul testelor de rezistență.

## **1.4. CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ**

### **Criteria de includere în tratament:**

- ADN-VHB pozitiv indiferent de valoare

- AgHBe pozitiv/negativ;

- IgG anti-VHD negativ.

### **Schema de tratament**

- Lamivudină

- Doza recomandată: 100 mg/zi

- Durata terapiei: > 1 an

sau

- Entecavir

- Doza recomandată: 0,5 mg/zi

- Durata terapiei: > 1 an

sau

- Adefovir

- Doza recomandată: 10 mg/zi

- Durata terapiei: > 1 an

La pacienții aflați pe lista de așteptare pentru transplant hepatic se va prefera un produs cu barieră genetică înaltă (Entecavir, Adefovir)

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

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

- ALT

- ADN-VHB.

- Ulterior se vor verifica periodic, la interval de șase luni, până la obținerea nedetectabilității viremiei și la 12 luni după ce viremia devine nedetectabilă:

- ALT;

- Seroconversia în sistemul HBs;

- Seroconversia în sistemul HBe;

- ADN-VHB.

Tratamentul va dura până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni după seroconversie.

- Creșterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creșterea viremiei sub tratament se consideră rezistență sau lipsă de aderență și implicit lipsă de răspuns terapeutic.

- Rezistența și lipsa de răspuns impun reevaluarea pacientului și luarea unei noi decizii terapeutice în funcție de rezultatul testelor de rezistență.

### **#M3**

#### **1.5. HEPATITA CRONICĂ prin COINFECTIE VHB + VHC\***

### **#CIN**

\*) Prin art. I pct. 2 subpct. 17) din Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 361/238/2014 (**#M6**) au fost modificate pct. 1.1 - 1.4 din cadrul pct. 1 "HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI NAIVI" al acestui protocol.

Actul modificator nu face nicio precizare cu privire la pct. 1.5. Din acest motiv pct. 1.5 a fost păstrat în textul actualizat.

### **#M3**

- se tratează virusul replicativ;
- tratamentul se va face cu interferon pegylat, activ împotriva ambelor virusuri;
- dacă VHC este dominant replicativ sau ambele virusuri sunt egal replicative: interferon pegylat + ribavirină.

#### **1.6. COINFECTIE VHB - HIV - fără criterii de inițiere a terapiei ARV\***

### **#CIN**

\*) Prin art. I pct. 2 subpct. 17) din Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 361/238/2014 (**#M6**) au fost modificate pct. 1.1 - 1.4 din cadrul pct. 1 "HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI NAIVI" al acestui protocol.

Actul modificator nu face nicio precizare cu privire la pct. 1.6. Din acest motiv pct. 1.6 a fost păstrat în textul actualizat.

### **#M3**

**Tratamentul acestor pacienți se va face în servicii de Boli Infecțioase dedicate.**

#### **Criterii de includere în tratament:**

- ca la monoinfecția cu VHB;
- alegerea tratamentului depinde de instituirea sau nu a terapiei HAART.

#### **1.6.1. Tratament doar pentru VHB**

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

### **Schema de tratament**

#### **- AgHBe pozitiv**

- **Interferon standard  $\alpha$ -2a/ $\alpha$ -2b**
  - Doza recomandată: 4,5 - 5 MU x 3/săptămână,
  - Durata terapiei: 4 - 6 luni;

sau

- **Interferon pegylat  $\alpha$ -2a**
  - Doza recomandată: 180 micrograme/săptămână,
  - Durata terapiei: 12 luni

sau

- **Adefovir**
  - Doza recomandată: 10 mg/zi
  - Durata terapiei: > 1 an

#### **- AgHBe negativ**

- **Interferon standard  $\alpha$ -2a/ $\alpha$ -2b**
  - Doza recomandată: 4,5 - 5 MU x 3/săptămână,
  - Durata terapiei: 12 luni;

sau

- **Interferon pegylat  $\alpha$ -2a**
  - Doza recomandată: 180 micrograme/săptămână,
  - Durata terapiei: 12 luni

sau

- **Adefovir**
  - Doza recomandată: 10 mg/zi
  - Durata terapiei: > 1 an

### **1.6.2. Tratament doar pentru HIV - fără criteriile de inițiere a terapiei antivirale față de VHB**

#### **Criterii de includere în tratament:**

- AgHBe pozitiv/negativ;
- ADN - VHB < 2 000 UI/ml

#### **Schema de tratament:**

- nu necesită antivirale cu acțiune duală;
- după inițierea terapiei ARV se va monitoriza statusul VHB prin determinarea ALT și ADN-VHB la 3 luni. Dacă ADN - VHB > 2.000 UI/ml se inițiază terapiei antivirale și față de VHB cu tenofovir + lamivudină sau emtricitabină pentru a preveni hepatita asociată sindromului de reconstrucție imună;
- de evitat monoterapia cu lamivudină sau emtricitabină.

### **1.6.3. Tratament combinat HIV - VHB**

#### **Criterii de includere în tratament:**

- ca la hepatita cu VHB (AgHBe pozitiv sau negativ) și HIV;
- tratament ARV ce include tenofovir + lamivudină sau emtricitabină;
- de evitat monoterapia cu lamivudină sau emtricitabină pentru evitarea dezvoltării rezistenței.

**Pacienții cu VHB rezistent la lamivudină dau cu HIV cu sensibilitate păstrată la Lamivudină și creșterea ADN - VHB > 1 log<sub>10</sub> copii/ml față de nadir;**

- se menține lamivudina și adăugarea tenofovirului la schema ARV;
- pot fi alese entecavirul sau adefovirul.

### **1.6.4. Pacienții cu ciroză VHB și HIV - naivi**

- evitarea decompensării bolii hepatice prin sindromul de reconstrucție imună;
- tratament cu tenofovir + lamivudină sau emtricitabină și completarea schemei ARV - tip HAART.

## 1.7. COINFECTIE VHB + VHD\*)

### #CIN

\*) Prin art. I pct. 2 subpct. 17) din Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 361/238/2014 (#M6) au fost modificate pct. 1.1 - 1.4 din cadrul pct. 1 "HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI NAIVI" al acestui protocol.

Actul modificator nu face nicio precizare cu privire la pct. 1.7. Din acest motiv pct. 1.7 a fost păstrat în textul actualizat.

### #M3

#### **Criteria de includere în tratament:**

- biochimic:
  - ALT  $\geq 2 \times N$ .
- virusologic:
  - AgHBs pozitiv;
  - AgHBe pozitiv/negativ;
  - IgG anti-HVD pozitiv;
  - ADN - VHB pozitiv sau negativ;
  - ARN - VHD pozitiv.
- vârsta
  - $\leq 65$  ani.
  - $> 65$  ani - se va evalua riscul terapeutic în funcție de comorbidități\*\*.

-----  
\*\* Se exclud de la terapia cu interferon pacienții cu:

- Boli neurologice
- Boli psihice (demență etc.)
- Diabet zaharat decompensat
- Boli autoimune
- Boala ischemică coronariană sau insuficiența cardiacă severă necontrolată
- Afecțiuni respiratorii severe, necontrolate
- Hb  $< 11$  g/dl
- Număr de leucocite  $< 5.000/mm^3$
- Număr de PMN  $< 1.500/mm^3$

#### **Schema de tratament**

##### • Interferon pegylat alfa-2a:

- Doza recomandată: 180 mcg/săptămână
- Durata terapiei: 48 săptămâni

sau

##### • Interferon pegylat alfa-2b

- Doza recomandată: 1,5 mcg/kgc/săptămână
- Durata terapiei: 48 săptămâni

sau

##### • Interferon standard $\alpha 2a/\alpha 2b$ :

- Doza recomandată: 9 - 10 MU x 3/săptămână
- Durata terapiei: 48 săptămâni

Se monitorizează biochimic la fiecare 3 luni

## 1.8. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB ASOCIATĂ CU:\*)

### #CIN

\*) Prin art. I pct. 2 subpct. 17) din Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 361/238/2014 (#M6) au fost modificate pct. 1.1 - 1.4 din cadrul pct. 1 "HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI NAIVI" al acestui protocol.

Actul modificator nu face nicio precizare cu privire la pct. 1.8. Din acest motiv pct. 1.8 a fost păstrat în textul actualizat.

### **#M3**

- **Imunosupresie (tratament chimioterapic și/sau imunosupresor) - lamivudină.**
  - Se recomandă inițierea terapiei cu lamivudină cu o săptămână înainte de începerea tratamentului chimioterapic și/sau imunosupresor și continuarea terapiei cu lamivudină timp de 6 luni de la oprirea tratamentului chimioterapic și/sau imunosupresor.
  - Tratamentul imunosupresor aplicat afecțiunilor imune cronice (B. Crohn, Colită ulcerativă, Poliartrită reumatoidă etc.) nu implică obligativitatea Lamivudinei.
- Hemodializă - se recomandă **interferon sau analogi** în doze adaptate funcției renale.

## **2. HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI PRETRATAȚI**

### **Categorii de pacienți pretratați:**

#### **I. Pacienți cu recădere la minim 6 luni după tratament anterior cu lamivudină**

##### **Criterii de includere în tratament:**

- Identice cu pacienții naivi
- În plus, se efectuează testarea rezistenței la lamivudină. Rezistența la lamivudină poate fi relevantă și de comportamentul viremiei sub tratamentul cu Lamivudină.

##### **Schema de tratament**

Dacă nu există rezistență la lamivudină, se tratează ca pacienții naivi. Pacienții cu rezistență la lamivudină se tratează cu:

- **Entecavir**

- Doza recomandată: 1 mg/zi
- Durata terapiei: > 1 an

sau

- **Adefovir**

- Doza recomandată: 10 mg/zi
- Durata terapiei: > 1 an

sau

- **Interferon pegylat  $\alpha$ -2a**

- Doza recomandată: 180 mcg/săpt
- Durata terapiei: 48 de săptămâni

păstrându-se criteriile de monitorizare de la pacienții naivi.

#### **II. Pacienți cu recădere la minim 6 luni după un tratament anterior cu interferon**

##### **Criterii de includere în tratament:**

- Se evaluează și se tratează cu analogi nucleozidici/nucleotidici ca pacienții naivi.

#### **III. Pacienți cu lipsă de răspuns sau eșec terapeutic la lamivudină**

##### **Criterii de includere în tratament:**

- Se efectuează testarea rezistenței la lamivudină sau se ia în considerare comportamentul viremiei sub tratamentul cu lamivudină.

##### **Schema de tratament**

Dacă nu există rezistență la lamivudină, se tratează ca pacienții naivi. Pacienții cu rezistență la lamivudină se tratează cu:

- **Entecavir**

- Doza recomandată: 1 mg/zi
- Durata terapiei: > 1 an



sau

• **Se adaugă Adefovir menținându-se Lamivudina (add-on)**

- Doza recomandată: 10 mg/zi

- Durata terapiei: > 1 an

sau

• **Interferon pegylat  $\alpha$ -2a**

- Doza recomandată: 180 mcg/săpt

- Durata terapiei: 48 de săptămâni

păstrându-se criteriile de monitorizare de la pacienții naivi.

**#M4**

**PROTOCOLUL TERAPEUTIC ÎN HEPATITĂ CRONICĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ COMPENSATĂ CU VIRUS VHC (LB02B)**

Diagnosticul, criteriile de eligibilitate, alegerea schemei terapeutice și urmărirea în cursul terapiei antivirale a pacienților cu hepatită cronică și 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 și 48 de săptămâni

**HEPATITA CRONICĂ CU VHC**

**1. HEPATITA CRONICĂ CU VHC - PACIENȚI NAIVI**

**1.1. HEPATITA CRONICĂ CU VHC**

**Criterii de includere în tratament**

- Biochimic:

- ALT normale sau crescute;

- Virusologic:

- ARN-VHC detectabil;

- Histologic:

- Puncție biopsie hepatică, Fibromax cu: A  $\geq$  1, F  $\geq$  1 și/sau S  $\geq$  1 sau Fibroscan F > 1

- Vârsta:

-  $\leq$  65 de ani;

- > 65 de ani - se va evalua riscul terapeutic în funcție de comorbidități\*)

-----

\*) Se exclud de la terapia cu interferon pacienții cu:

- Boli neurologice;

- Boli psihice (demență etc.);

- Diabet zaharat decompensat;

- Boli autoimune;

- Boala ischemică coronariană sau insuficiența cardiacă severă necontrolată;

- Afecțiuni respiratorii severe, necontrolate;
- Hb < 11 g/dl;
- Număr de leucocite < 5.000/mm<sup>3</sup>;
- Număr de PMN < 1.500/mm<sup>3</sup>.

### **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**

Definiții 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  $\geq 2 \log_{10}$  a ARN-VHC după 12 săptămâni de terapie;
- non Response (Lipsa de răspuns) = scăderea ARN-VHC cu  $< 2 \log_{10}$  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 sfârșitul tratamentului) = ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului;
- SVR (Sustained Virologic Response/Răspuns viral susținut) = ARN-VHC nedetectabil la 24 de săptămâni după terminarea terapiei;
- Breakthrough = ARN-VHC detectabil în cursul tratamentului, după obținerea EVR;
- Relapse (Recădere) = pozitivarea ARN-VHC după obținerea răspunsului viral la sfârșitul tratamentului.

Răspunsul inițial la terapie se apreciază:

- biochimic: ALT normal;
- virusologic: scăderea ARN-VHC cu  $\geq 2 \log$  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 obținut negativarea, dar s-a obținut scăderea  $\geq 2 \log_{10}$  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 inițial este < 600.000 UI/ml și se obține 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  $\geq 2 \log$  față 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 oprește;
  - dacă ARN-VHC este negativ la 24 de săptămâni, se continuă tratamentul până la 72 de săptămâni.

### **1.2. COINFECȚIA VHC-HIV**

Criteria de includere în tratament:

- ca la monoinfecția cu VHC

### **Schema de tratament**

- Dacă  $CD4 > 200/mm^3$ : terapie combinată interferon pegylat alfa2a/alfa2b + ribavirină (dozele uzuale) 48 de săptămâni
- Dacă  $CD4 < 200/mm^3$ : terapie HAART pentru creșterea  $CD4$  la mai mult de 200  $cell/mm^3$ , ulterior inițierea terapiei antivirale VHC (interferon pegylat alfa2a/alfa2b + ribavirină (dozele uzuale) 48 de săptămâni
- De evitat zidovudina datorită riscului de anemie și neutropenie
- De evitat didanozina la pacienții 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 probabilității obținerii 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 competența specialităților respective.

### **1.5. BOLNAVII CU TALASEMIE**

- Pot primi tratament.

### **1.6. BOLNAVII CU HEMOFILIE**

- Pot primi tratament sub strictă supraveghere medicală săptămânală și cu evaluarea constantă a riscului hemoragipar.

### **1.7. BOLNAVII DIALIZAȚI**

- Pot primi tratament.

### **1.8. HEPATITA RECURENTĂ C POSTTRANSPLANT HEPATIC**

Schema terapeutică, durata tratamentului, urmărirea pacientului, adaptarea dozelor în funcție de comportamentul hematologic al funcției renale, viremiei și răspunsului histologic se stabilesc în centrele specializate acreditate. În cazuri particulare și cu documentația corespunzătoare, durata tratamentului poate depăși 72 de săptămâni.

## **2. HEPATITA CRONICĂ CU VHC - PACIENȚI PRETRATAȚI**

- Pacienții nonresponderi sau cu recădere după monoterapia cu interferon convențional se tratează cu terapie combinată cu interferon pegylat și ribavirină ca și pacienții naivi.
- Pacienții nonresponderi sau cu recădere după terapia combinată cu interferon convențional și ribavirină se tratează cu terapie combinată cu interferon pegylat și ribavirină ca și pacienții naivi.
- Pacienții cu recădere demonstrată conform definiției, după terapia combinată cu interferon pegylat și ribavirină, pot fi tratați cu interferon pegylat și ribavirină conform indicațiilor produselor.

Nu se vor retrata:

- nonresponderii;
- pacienții cu breakthrough patern.

### **Medicația adjuvantă terapiei antivirale în hepatitele cronice**

#### **TRATAMENTUL NEUTROPENIEI SECUNDARE TERAPIEI ANTIVIRALE**

Utilizarea de Filgrastim pentru susținerea 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  $1.000 mm^3$ .
- Gr: 750 -  $1.000 mm^3$ :

- filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;
- doză întreagă de interferon.
- Gr: 500 - 750 mm<sup>3</sup>
- filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;
- reducerea dozei de interferon conform indicațiilor fiecărui produs.
- Gr: < 500 mm<sup>3</sup>
- filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;
- întreruperea interferonului conform indicațiilor 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 și deteriorare microarhitecturală, având drept consecințe creșterea fragilității osoase și a riscului de fracturi. Diagnosticul bolii se bazează pe aprecierea cantitativă a densității minerale osoase (DMO), determinant major al rezistenței osoase, dar semnificația clinică este dată de apariția fracturilor. Localizările obișnuite ale fracturilor osteoporotice sunt la nivelul coloanei vertebrale, șoldului, antebrațului distal, humerusului proximal.

Fracturile osteoporotice reprezintă o cauză majoră de morbiditate. S-a estimat că în anul 2000 s-au înregistrat în Europa, la populația peste 50 de ani, un număr de 620.000 de fracturi de șold, 574.000 de antebraț, 250.000 la nivelul humerusului distal și 620.000 de fracturi clinice vertebrale, cu un cost direct de 36 de miliarde de Euro.

Fracturile osteoporotice se asociază cu creșterea mortalității, dizabilitate și scăderea calității vieții.

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

- osteoporoză: scor T < - 2,5 DS
- osteoporoză severă: scor T < - 2,5 DS plus cel puțin o fractură osteoporotică

Managementul osteoporozei include:

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

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

Bifosfonații sunt analogi stabili ai pirofosfatului, cu afinitate puternică pentru apatită. Sunt inhibitori puternici ai resorbției osoase prin scăderea recrutării și activității osteoclastelor și creșterea apoptozei. Potența bifosfonaților diferă în funcție de lungimea și structura lanțului lateral. Biodisponibilitatea orală a bifosfonaților este redusă, între 1 - 3% din doza ingerată. Profilul de siguranță al bifosfonaților este favorabil; cei cu administrare orală asociază tulburări gastrointestinale moderate, rar esofagită, iar bifosfonații cu administrare iv pot induce o reacție tranzitorie de fază acută, cu febră, dureri osoase și musculare. Osteonecroza de mandibulă a fost descrisă extrem de rar, de obicei la pacienți cu cancer aflați sub tratament cu bifosfonat.

Tratamentul cu zoledronat:

Un studiu multinațional, 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 incidența fracturilor vertebrale cu 70% și a fracturilor de șold cu 41% față de placebo. De asemenea zoledronatul a demonstrat scăderea riscului de fracturi și a mortalității atunci când a fost administrat la scurt timp după o primă fractură de șold.

La pacienți de sex masculin și feminin cu boala Paget zoledronatul și-a demonstrat eficacitatea atât pe severitatea durerii cât și prin răspunsul pozitiv pe fosfataza alcalină (96% la 6 luni).

### **Indicații terapie cu zoledronat:**

- osteoporoză postmenopauză (scor T  $\leq$  - 2,5 DS DEXA)

- boala Paget

Doza recomandată: Anual - 5 mg iv în 100 ml soluție perfuzabilă, 15 minute

Inițierea terapiei se va face de către medicul specialist endocrinolog, reumatolog, ortoped sau de recuperare medicală; monitorizarea intermediară a tolerabilității, a efectelor adverse de către medicul de familie.

Evaluarea inițială trebuie să includă:

- determinarea DMO (DEXA)
  - excluderea cauzelor secundare de osteoporoză
  - evaluarea factorilor de risc pentru osteoporoză și fracturi (vârstă, indice de masă corporală, istoric de fracturi, istoric familial de fracturi, corticoterapie, fumat, alcool, artrită reumatoidă)
  - evaluarea funcției renale
- Monitorizarea tratamentului:
- evaluare DEXA anuală
  - markeri de turnover osos la 3 sau 6 luni
  - evaluarea funcției 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 Engl 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 Engl 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; COMBINAȚII (ACIDUM ALENDRONICUM + COLECALCIFEROLUM)\*)**

### **#CIN**

\*) A se vedea nota de la sfârșitul acestui protocol.

### **#B**

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

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

Incidența este de 2 - 4 ori mai mare la femei decât la bărbați, estimându-se că una din două femei care vor atinge vârsta de 50 de ani va suferi o fractură osteoporotică pe perioada de viață rămasă. În ultimii ani s-a realizat că osteoporoza la bărbați nu este atât de rară precum se credea. Astfel, o treime din fracturile de șold apar la bărbați, iar la vârsta de 60 de ani riscul de fracturi la bărbați se apropie de cel al femeilor. Datorită impactului medical și socio-economic al osteoporozei, această boală reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, care se va agrava în viitor, ca urmare a creșterii rapide a populației vârstnice, făcând din tratamentul preventiv și curativ o preocupare majoră.

Importanța clinică a osteoporozei este dată de apariția fracturilor de antebraț, de corp vertebral și de șold. Cea mai gravă este fractura de șold, ca urmare a morbidității sale crescute, a mortalității care i se

asociază și a costului ridicat al serviciilor de sănătate. Fracturile vertebrelor, antebrăului și ale părții superioare a humerusului stau de asemenea la baza unei morbidități considerabile și, fiind întâlnite mai des decât fracturile de șold, au consecințe dificile și de durată asupra calității vieții. Celelalte fracturi sunt la fel de frecvente în cazul osteoporozei, dar sunt mai puțin importante.

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

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

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

Evaluarea trebuie făcută la următoarele categorii de pacienți:

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

Managementul osteoporozei include:

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

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

## I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN PROGRAMUL "TRATAMENTUL BOLNAVILOR CU OSTEOPOROZĂ"

### 1. Categoriile de pacienți eligibili:

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

### CRITERII DE INCLUDERE ÎN PROGRAM

Medicament	DEXA Scor T sub	Fracturi de fragilitate*
Acidum Alendronicum	- 2,7 DS	
Alendronat + vitamina D3	- 2,7 DS	
Acidum Zolendronicum	- 2,7 DS	
Acidum Risedronicum	- 2,7 DS	
Acidum Ibandronicum	- 2,7 DS	Administrare orală și i.v.
Stronțiu 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	Insuficiență ovariană	

	precoce + 3 - 5 ani	
	postmenopauză	
Tibolon	- 2,5 DS	

\* Dacă finanțarea nu va permite, vor fi introduse cu prioritate în Program pacientele care prezintă și fracturi de fragilitate.

Criteriile de includere în program pot fluctua în funcție de bugetul alocat.

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

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

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

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

## **II. Criterii de prioritizare pentru programul "TRATAMENTUL BOLNAVILOR CU OSTEOPOROZĂ"**

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

## **III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU AGENȚI TERAPEUTICI ANTIOSTEOPOROTICI**

Mai multe clase terapeutice fac parte din arsenalul farmacologic: SERM (raloxifen), bifosfonații (alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronat), ranelatul de stronțiu, agenți derivați 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 EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU AGENȚI ANTIOSTEOPOROTICI:**

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

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

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

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

Aparatele DEXA necesită a fi calibrate periodic și folosite doar de cei care au certificate de competență și aviz de CNCAM. De asemenea, sunt cazuri în care un diagnostic corect necesită completarea

investigațiilor prin determinarea markerilor osoși: 25-OH vitamina D, osteocalcina, fosfataza alcalină, beta-crosslaps etc.

Diagnosticul și eficiența terapiei se controlează prin DXA făcută anual.

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

1. - Pacienți cu contraindicații la tratamentul cu agenți terapeutici antiosteoporotici - vezi protocolul terapeutic pentru fiecare clasă de medicamente.

2. - apariția reacțiilor adverse la tratament - vezi protocolul terapeutic pentru fiecare clasă de medicamente.

3. - complianța scăzută la tratament și monitorizare.

4. - durata terapiei peste 3 - 5 ani pentru bifosfonați și 18 luni pentru teriparatid.

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

## **COMISIA DE DIABET ȘI ENDOCRINOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII PUBLICE**

### **#CIN**

#### **NOTĂ:**

Conform [art. I pct. 2 subpct. 18](#)) din *Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 361/238/2014 (#M6)*, *protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 120 cod (M003M) se modifică și se completează potrivit [anexei nr. 18](#), anexă reprodusă mai jos.*

### **#M6**

"ANEXA 18

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 120, cod (M003M), DCI: TERIPARATIDUM; ACIDUM ALENDRONICUM; ACIDUM IBANDRONICUM; ACIDUM RISEDRONICUM; ACIDUM ZOLENDRONICUM; COMBINAȚII (ACIDUM ALENDRONICUM + COLECALCIFEROLUM)**

*Osteoporoza reprezintă o problemă majoră de sănătate publică cu impact atât medical și social la nivel individual, cât și economic, la nivel național.*

*Osteoporoza este o afectare endocrină sistemică scheletică, cu caracter endemic caracterizată prin modificări osoase cantitative și calitative: scăderea masei osoase, deteriorarea microarhitectonicii osoase, consecutiv cu creșterea gradului de fragilitate osoasă și risc crescut de fractură.*

*Osteoporoza este o afecțiune silențioasă până la apariția complicațiilor, și anume a fracturilor de fragilitate ce apar în urma acțiunii unor forțe mecanice care în mod obișnuit nu ar produce fracturi. Cele mai frecvente sunt fracturile de antebraț, corpi vertebrale și de șold. Complicațiile cele mai grave aparțin fracturilor de șold, datorită morbidității și mortalității crescute, precum și a costurilor ridicate pentru serviciile de sănătate.*

*Osteoporoza poate fi prevenită și tratată înainte de apariția primei fracturi.*

*O fractură vertebrală crește de 5 ori riscul de producere a altor fracturi vertebrale și de 2 - 3 ori riscul fracturii de șold sau altor fracturi nonvertebrale.*

*Chiar în condițiile 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 inițiat și menținut pe o perioadă de maxim 24 de luni la:*

1. **Pacienții** cu osteoporoză severă (risc crescut de fractură): femei în postmenopauză, bărbați > 50 ani sau cu hipogonadism, care au:

- scor T  $\leq$  -2,5 și una sau mai multe fracturi de fragilitate

2. **Pacienții** (femei în postmenopauză, bărbați > 50 ani sau cu hipogonadism) cu osteoporoză severă (risc crescut de fractură) la care tratamentul antiresorbțiv este contraindicat, sau necesită a fi întrerupt datorită reacțiilor adverse;



3. **Pacienți** (femei în postmenopauză, bărbați > 50 ani sau cu hipogonadism) cu osteoporoză severă (risc crescut de fractură) în condițiile lipsei de răspuns la tratament antiresorbtiv:

- apariția unei fracturi de fragilitate în perioada tratamentului sau
- pierderea de masă osoasă măsurată prin DXA\* > 8% repetată la >= 1 an.

-----  
\* examenul DXA trebuie efectuat la același aparat.

4. **Pacienții** (femei, bărbați) cu osteoporoză asociată tratamentului sistemic cu glucocorticoizi: Prednison >= 5 mg (sau alți glucocorticoizi în doze echivalente) pentru o perioadă >= 3 luni, și care au:

- Scorul T <= -2,5
- sau
- Scor T între -1 și -2,5 plus una din următoarele:
  - o fractură de fragilitate
- sau
- minim 3 alți factori de risc clinic (FRAX) din tabel.

5. **Pacienți** (femei în postmenopauză, bărbați > 50 ani sau cu hipogonadism) cu osteoporoză severă (risc crescut de fractură) care au primit terapie antiresorbtivă minim 5 ani și care au:

- Scor T <= -3
- sau
- Scor T între -2,5 și -2,9 și asociază alți 3 factori de risc din tabel.

Factorii de risc incluși în calcularea FRAX (WHO)	Caracteristici
Vârsta	> 65 ani la femei > 70 ani la bărbați
IMC	sub 18,5
Fractură de fragilitate (fracturi clinice și/sau fracturi asimptomatice)	Fractură spontană sau la traumatisme minime apărută în perioada de adult, după 50 ani
Istoric familial de fractură de șold	Fractură de șold la unul dintre părinți
Fumatul activ	Pacient fumător în prezent
Artrita reumatoidă	Diagnostic confirmat
Osteoporoză secundară	Pacientul prezintă o afecțiune asociată cu osteoporoza: diabet zaharat tip 1 (insulinodependent), osteogeneză imperfectă, hipertiroidism vechi, netratat, hipogonadism sau menopauză precoce (< 45 ani), malnutriție cronică, malabsorbție, boală hepatică cronică.
Consumul de alcool Peste 3 unități/zi	Dacă pacientul consumă > 3 unități de alcool zilnic. O unitate de alcool are variații minime în diferite țări, de la 8 - 10 g alcool (echivalentul este un pahar standard de bere (285 ml), o singură măsură de tărie (30 ml), un pahar mediu de vin (120 ml), sau o măsură de aperitiv (60 ml).
Corticoterapie orală cu >= 5 mg/zi Prednison pentru >= 3 luni	

## **II. Criterii de excludere din tratamentul cu Teriparatidum**

1. Pacienți tratați cu Teriparatidum pe durata de 24 luni; se utilizează o singură dată în viață.
2. Lipsa de răspuns la tratamentul cu Teriparatidum definită prin:
  - apariția unei fracturi de fragilitate după minim 12 luni de la inițierea tratamentului;
  - scăderea scorului T față de valoarea inițială (la același aparat, în același loc) măsurat la minim 12 luni de la inițierea terapiei.
3. Pacienți non-complianți la tratament cu Teriparatidum (discontinuități ale terapiei)
4. Pacienți cu contraindicații conform rezumatului caracteristicilor produsului (RCP), respectiv:
  - copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) sau la adulți tineri cu cartilaje epifizare deschise;
  - hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
  - sarcina și alăptarea;
  - hipercalcemie preexistentă;
  - hiperparatiroidismul;
  - insuficiență renală severă;
  - boli osoase metabolice (incluzând hiperparatiroidismul și boala osoasă Paget), altele decât osteoporoza primară sau osteoporoza indusă de tratamentul cu glucocorticoizi;
  - creșteri inexplicabile ale fosfatazei alcaline;
  - radioterapie scheletală anterioară sau radioterapie prin implant;
  - pacienții cu tumori maligne osoase sau metastaze osoase.

## **III. Medici prescriptori pentru tratamentul cu medicamente corespunzătoare DCI Teriparatidum**

Inițierea se face de către medici cu specialitatea endocrinologie din centrele: a) Institutul Național de Endocrinologie "C.I. Parhon" București; b) Spitalul Clinic de Urgență Elias București; c) Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj; d) Spitalul Clinic Județean de Urgență "Sfântul Spiridon" Iași; e) Spitalul Clinic Județean de Urgență Timișoara; f) Spitalul Clinic Județean Mureș; g) Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu; h) Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov; i) Spitalul Județean de Urgență Pitești; j) Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova; k) Spitalul Clinic Județean de Urgență Arad; l) Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța; m) Spitalul Clinic Județean de Urgență Oradea; n) Spitalul Județean de Urgență Piatra Neamț; o) Spitalul Județean de Urgență Râmnicu Vâlcea; p) Spitalul Județean de Urgență "Sfântul Ioan cel Nou" Suceava; q) Spitalul Județean de Urgență Sfântu Gheorghe; r) Spitalul Județean de Urgență Târgoviște; s) Spitalul Județean de Urgență Târgu Jiu; t) Spitalul Județean de Urgență Zalău; u) Spitalul Județean de Urgență Brăila; v) Spitalul Județean de Urgență "Sf. Apostol Andrei" Galați; w) Spitalul Județean de Urgență Baia Mare; x) Spitalul Județean de Urgență "Mavromati" Botoșani; y) Spitalul Județean de Urgență Bistrița-Năsăud; z) Spitalul Județean de Urgență Bacău; aa) Spitalul Municipal Câmpulung Muscel; ab) Spitalul de Cardiologie Covasna; ac) Spitalul Județean de Urgență Deva; ad) Spitalul Județean de Urgență Ploiești; ae) Spitalul Județean de Urgență Miercurea Ciuc; af) Spitalul Județean de urgență Tulcea cu experiență în administrarea, monitorizarea și raportarea rezultatelor la tratamentul cu teriparatidum; continuarea tratamentului se poate face și de către medicii cu specialitatea endocrinologie din teritoriu, în baza scrisorii medicale.

## **IV. Alte recomandări:**

- Pentru inițierea terapiei, medicul curant trebuie să corecteze deficitul de vitamina D posibil asociat;
- Programe de educare a populației privind boala, importanța terapiei, costurilor și necesității complianței etc.
- Trebuie minimizați factorii ce cresc riscul de cădere: deficit vizual, boli neurologice, medicație psihotropă, malnutriție, deshidratare, incontinență urinară cu micțiuni imperioase, covorașe și încălțări alunecoase, iluminare insuficientă a locuinței, obstacole pe căile de deplasare în locuință, fumatul, consumul de alcool.

## **V. MONITORIZARE**

### **a) Documente/investigații obligatorii la INIȚIEREA tratamentului:**

1. Raportul complet al evaluării clinice efectuată de medicul specialist endocrinolog din centrele universitare;
2. DXA coloană și/sau DXA șold. În condițiile imposibilității măsurării BMD la nivelul coloanei lombare și șoldului, se va efectua DXA antebraț (33% radius);

3. *Imagistica - pentru documentarea diagnosticului de fractură vertebrală (radiografie simplă, morfometrie vertebrală pe scanare DXA, RMN, CT);*
4. *Documente medicale justificative pentru alte fracturi de fragilitate nonvertebrale;*
5. *Tratament anterior pentru osteoporoză dacă este cazul;*
6. *Examen de laborator pentru diagnosticul pozitiv de osteoporoză severă și excluderea unor cauze secundare (valori teste biochimie funcție de metoda laborator):*
  - *fosfatază alcalină;*
  - *calcemie;*
  - *PTH;*
  - *25OH vitamina D (trebuie să fie  $\geq 30$  ng/ml);*
  - *cortizol plasmatic;*
  - *TSH, fT4;*
  - *osteocalcina și cross-laps.*

**b) Reevaluare la 12, respectiv 24 luni:**

1. *Raport complet efectuat în centrele în care s-a inițiat tratamentul, care să conțină examen clinic, inclusiv chestionare calitatea vieții;*
2. *Evaluare morfometrică (prin aceeași metodă ca și prima dată);*
3. *DXA coloană și/sau DXA șold sau antebraț (33% radius);*
4. *Evaluare biochimică:*
  - *fosfatază alcalină;*
  - *calcemie;*
  - *PTH;*
  - *25OH vitamina D (trebuie să fie  $\geq 30$  ng/ml);*
  - *osteocalcină, cross-laps.*

**NOTA 1:**

*- Medicul care continuă prescrierea va face evaluare periodică clinică și biochimică la 3, 6, 9 luni în funcție de caz, cu supravegherea toleranței terapiei și asigurarea compliancei, pacientul trebuind să prezinte pen-urile folosite, dovadă a compliancei la tratament.*

*- Medicul curant are obligația de a întrerupe tratamentul la pacienți dacă:*

- *identifică criterii de excludere;*
- *au dezvoltat reacție adversă, eveniment ce împiedică eventuala continuare a tratamentului;*
- *în caz de necompliance la tratamentului."*

**#M6**

**DCI: MEMANTINUM**

**I. Stadializarea afecțiunii**

a) *Există trei stadii ale demenței din boala Alzheimer (sindromul demențial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli, și nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică și clinică) clasificate după scorurile obținute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):*

*- forme ușoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE  $\leq 10$ .*

b) *În cazul demențelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleași ca pentru demența din boala Alzheimer.*

c) *Conform Ghidului EFNS, în cazul demenței de intensitate moderată sau severă din boala Parkinson și 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 și în cazul bolii Alzheimer.*

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

*- pacienți cu diagnostic de boală Alzheimer în stadiul de demență, demență vasculară, demență mixtă, demență din boala difuză cu corpi Lewy, demență asociată bolii Parkinson*

- pacienți cu cel puțin una dintre următoarele modificări: - scor  $\leq$  26 la MMSE (Mini-Evaluarea Statusului Mental)

- scor  $\leq$  5 la Testul Desenării Ceasului pe scala de 10 puncte a lui Sunderland - stadiul 3 pe Scala de Deteriorare Globală Reisberg

### **III. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

#### **Medicație 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 funcție de respondența terapeutică.

#### **IV. Monitorizarea tratamentului**

Starea clinică - MMSE

Evaluarea stării somatice

#### **Criterii de excludere**

lipsa efectului terapeutic la preparat

intoleranță la preparat (hipersensibilitate, reacții adverse)

noncompliance 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 funcție de particularitățile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă și de medicația specifică acesteia individualizând tratamentul.

#### **NOTĂ:**

Fiind un preparat cu un mod diferit de acțiune, Memantinum se poate prescrie și 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 inițierea/continuarea terapiei avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru **6 luni** de tratament. Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratament, lipsa de compliance a pacienților la terapie sau lipsa beneficiului terapeutic, va transmite Comisiei casei de asigurări de sănătate solicitarea de întrerupere a terapiei și/sau înlocuire/asociere a preparatului.

#### **VI. Prescriptori:**

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

## **#B**

### **DCI: MILNACIPRANUM**

#### **Capsule**

I. TULBURAREA DEPRESIVĂ RECURENTĂ este o psihoză afectivă caracterizată prin episoade depresive de diferite intensități despărțite de intervale libere, cu evoluție cronică pe toată durata vieții.

II. Stadii: episoade depresive de intensitate diferită de la un episod la altul cu sau fără simptome psihotice, cu risc suicidal sau cu stupor și intervale libere în care remisiunea nu este totdeauna completă putând menține simptome cognitive sau chiar depresive de intensitate ușoară sau medie. Notăm

comorbiditatea frecventă cu anxietatea pe de o parte și comorbiditatea somatică pe de altă parte, mai ales că debutul afecțiunii și evoluția acesteia se poate extinde la vârsta a treia.

III. Criteriile de includere sunt cele din ICD-10.

IV. Tratamentul episodului depresiv durează cel puțin 6 luni și se individualizează în funcție de episod, de intensitatea acestuia, de caracteristicile episodului, particularitățile pacientului și comorbiditatea somatică existentă:

- Episodul depresiv ușor/mediu se tratează cu Milnacipramum doze: 50 - 100 mg/zi în monoterapie sau în asociație cu anxiolitice și corectori ai somnului, asigurându-se și 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 combinație: un antipsihotic atipic cu indicație în tratamentul depresiei și Milnacipramum, putând fi asociat și 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 combinație timostabilizator și Milnacipramum, fie timostabilizator și 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 funcție de necesități și monitorizarea somatică (examen obiectiv, controlul ponderal, controlul TA, EKG, probe biochimice) în situațiile de comorbiditate somatică.

VI. Schimbarea tratamentului (criterii de excludere) se face în funcție de lipsa de răspuns terapeutic când se recurge la schimbarea antidepressivului cu: Citalopramum, Duloxetine, Escitalopramum, Tianeptinum, Trazodonum, Venlafaxinum. Alte criterii de excludere sunt posibilele efecte adverse și de complianța terapeutică deficitară a pacientului. Psihiatrul alege schimbarea tratamentului în funcție de caracteristicile episodului, particularitățile pacientului și comorbiditatea somatică asociată.

VII. Reluarea tratamentului se face ori de câte ori este nevoie, în caz de recădere.

ALTE INDICAȚII 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 și parenterale cu eliberare imediată*

#### **I. Indicații:**

*Psihiatrie - Schizofrenie, alte psihoze, tulburare bipolară la pacienții cu vârsta peste 18 ani*

#### **II. Alte indicații:**

*Episod depresiv cu simptome psihotice sau tendințe suicidare*

#### **III. Doze:**

*5 - 20 mg/zi*

#### **IV. Criterii de includere:**

*Diagnostic ICD 10*

#### **V. Monitorizare:**

*Toleranță, eficacitate, curbă ponderală, glicemie, metabolism lipidic*

## **VI. Evaluare:**

1 - 2 luni

## **VII. Prescriptori:**

*Inițiere: 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. Indicații:**

*Schizofrenie, pentru tratamentul de întreținere la pacienții cu vârsta peste 18 ani stabiliți 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:**

*Toleranță, eficacitate, curbă ponderală, glicemie.*

## **V. Evaluare:**

2 - 3 luni

## **VI. Prescriptori:**

*Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.*

*Continuare: medic în specialitatea psihiatrie.*

## **#M6**

### **DCI: RISPERIDONUM**

## **A. Forme farmaceutice orale cu eliberare imediată:**

### **I. Indicații:**

*a. Psihiatrie adulți: Schizofrenie, psihoze, episod maniacal*

*b. Psihiatrie pediatrică:*

*• Tulburări de comportament: Copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 5 și 18 ani. Pentru subiecții cu greutatea corporală  $\geq 50$  kg, se recomandă o doză inițială de 0,5 mg o dată pe zi. Ca în cazul tuturor tratamentelor simptomatice, continuarea utilizării RISPERIDONUM trebuie evaluată și justificată regulat. RISPERIDONUM nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 5 ani, deoarece nu există experiență 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 și adolescenți cu funcții 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 intervenții psihosociale și educaționale.*

*• Nu se recomandă utilizarea risperidonei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani cu schizofrenie sau manie bipolară, din cauza lipsei datelor privind eficacitatea.*

### **Alte indicații:**

*A) Demențe Alzheimer - simptomatologie psihotic-agresivă, tratament de scurtă durată (până la 6 săptămâni)*

**II. Doze:**

*Pentru indicația de bază 1 - 6 mg/zi*

*Pentru alte indicații 0,5 - 1 mg/zi*

**III. Criterii de includere:**

*Diagnostic ICD 10*

**IV. Monitorizare:**

*Toleranță, eficacitate, comorbidități, examen obiectiv, curbă ponderală*

**V. Evaluare:**

*1 - 2 luni*

**VI. Prescriptori:**

*Inițiere: 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. Indicații:**

*Schizofrenie - tratament de întreținere la pacienții cu vârsta peste 18 ani stabiliți cu antipsihotice administrate oral. La inițiere 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:**

*Toleranță, eficacitate, comorbidități, curbă ponderală, prolactină la 3 - 6 luni*

**V. Evaluare:**

*1 - 2 luni*

**VI. Prescriptori:**

*Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.*

*Continuare: medic în specialitatea psihiatrie.*

**#M6****DCI: QUETIAPINUM****Formă farmaceutică:****A. Forme farmaceutice orale cu eliberare imediată****I. Indicații:**

*Psihiatrie - Schizofrenie, tulburare bipolară (episod maniacal, episod depresiv prevenția recurenței) la pacienții cu vârsta peste 18 ani, tulburări psihotice în boala Parkinson (indicație de tip IIB, dacă se impune întreruperea tratamentului de linia I cu Clozapinum)*

**II. Doze:**

*200 - 800 mg/zi Se recomandă creșterea treptată de la 50 mg.*

**Criteria de includere:**

Diagnostic ICD 10. Ghidul EFNS - pentru tulburări psihotice din boala Parkinson

**III. Monitorizare:**

Toleranță, eficacitate, curbă ponderală.

**IV. Evaluare:**

1 - 2 luni.

**V. Prescriptori:**

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie, medic în specialitatea neurologie (pentru indicația din boala Parkinson)

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie și respectiv medic în specialitatea neurologie (pentru indicația 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.

**B. Forme farmaceutice orale cu eliberare prelungită****I. Indicații:**

Schizofrenie, alte psihoze, tulburare bipolară (episod maniacal, episod depresiv, prevenția recurenței), tulburare depresivă majoră recurentă la pacienții cu vârsta peste 18 ani

**II. Doze:**

200 - 800 mg/zi (dozele se pot crește rapid în 2 - 3 zile).

**III. Criteria de includere:**

Diagnostic ICD 10.

**IV. Monitorizare:**

Toleranță, eficacitate, curbă ponderală.

**V. Evaluare:**

1 - 2 luni.

**VI. Prescriptori:**

Inițiere: 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****I. Indicații:**

Schizofrenie, alte psihoze la pacienții cu vârsta peste 18 ani

**II. Alte indicații:**

Episod depresiv cu simptome psihotice

**III. Doze:**

100 - 800 mg/zi

**IV. Criteria de includere:**

Diagnostic ICD 10



**V. Monitorizare:**

Toleranță, eficacitate, comorbidități

**VI. Evaluare:**

1 - 2 luni

**VII. Prescriptori:**

Inițiere: 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: ARIPIPRAZOLUM**

**Forme farmaceutice:** orale și parenterale

**I. Indicații:**

Schizofrenie, alte psihoze, tulburare bipolară - episod maniacal și prevenția recurenței

Psihiatrie pediatrică

Schizofrenia la adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste

Episoadele maniacale din tulburarea bipolară I la adolescenți cu vârsta de 13 ani și peste

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

**III. Criterii de includere:**

Diagnostic ICD 10

**IV. Monitorizare:**

Toleranță, eficacitate

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

**VI. Prescriptori:**

Inițiere: 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****DCI: CITALOPRAMUM****Tablete**

I. TULBURAREA DEPRESIVĂ RECURENTĂ este o psihoză afectivă caracterizată prin episoade depresive de diferite intensități despărțite de intervale libere, cu evoluție cronică pe toată durata vieții.

II. Stadii: episoade depresive de intensitate diferită de la un episod la altul cu sau fără simptome psihotice, cu risc suicidal sau cu stupor și intervale libere în care remisiunea nu este totdeauna completă putând menține simptome cognitive sau chiar depresive de intensitate ușoară sau medie. Notăm comorbiditatea frecventă cu anxietatea pe de o parte și comorbiditatea somatică pe de altă parte, mai ales că debutul afecțiunii și evoluția acesteia se poate extinde la vârsta a treia.

III. Criteriile de includere sunt cele din ICD-10.

IV. Tratamentul durează minimum 6 luni și se individualizează în funcție de episod, de intensitatea acestuia, de caracteristicile episodului, particularitățile pacientului și comorbiditatea somatică existentă:

- Episodul depresiv ușor/mediu se tratează cu citalopramum doze: 20 - 40 mg/zi în monoterapie sau în asociație cu anxiolitice și corectori ai somnului, asigurându-se și 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 combinație: un antipsihotic atipic cu indicație în tratamentul depresiei și Citalopramum, și 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 combinație timostabilizator și Citalopramum, fie timostabilizator și 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 funcție de necesități și monitorizarea somatică (examen obiectiv, controlul ponderal, controlul TA, EKG, probe biochimice) în situațiile de comorbiditate somatică.

VI. Schimbarea tratamentului (criterii de excludere) se face în funcție de lipsa de răspuns terapeutic când se recurge la schimbarea antidepresivului cu: Duloxetine, Escitalopramum, Milnacipramum, Tianeptinum, Trazodonum, Venlafaxinum. Alte criterii de excludere sunt posibile efecte adverse și de complianța terapeutică deficitară a pacientului. Psihiatrul alege schimbarea tratamentului în funcție de caracteristicile episodului, particularitățile pacientului și comorbiditatea somatică asociată.

VII. Reluarea tratamentului se face ori de câte ori este nevoie, în caz de recădere.

ALTE INDICAȚII 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. Indicații:**

*Tulburare depresivă majoră, tulburare depresivă organică la pacienții cu vârsta peste 18 ani*

#### **II. Alte indicații:**

*Tulburări anxioase, tulburări fobice, tulburare obsesiv-compulsivă la pacienții cu vârsta peste 18 ani*

**III. Doze:** 5 - 20 mg/zi

#### **IV. Criterii de includere:**

*Diagnostic ICD 10*

#### **V. Monitorizare:**

*Toleranță, eficacitate, comorbidități*

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

#### **VII. Prescriptori:**

*Inițiere: 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. Indicații:**

*Tratamentul depresiei însoțită sau nu de anxietate.*

*Tratamentul simptomelor noncognitive din demențe.*

**II. Doze:** 50 - 300 mg/zi

#### **III. Criterii de includere:**

*Diagnostic ICD 10*

#### **IV. Monitorizare:**

*Toleranță, eficacitate, tensiune arterială*

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

#### **VI. Prescriptori:**

*Inițiere: 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

#### **I. Indicații:**

*Tulburări depresiv-anxioase, manifestări psihosomatice la pacienții cu vârsta peste 18 ani*

#### **II. Alte indicații:**

*Demențe cu simptome depresive (asociat cu medicamente procognitive)*

**III. Doze:** 12,5 - 37,5 mg/zi

#### **IV. Criterii de includere:**

*Diagnostic ICD 10*

#### **V. Monitorizare:**

*Toleranță, eficacitate*

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

#### **VII. Prescriptori:**

*VIII. Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie (doar pentru indicația de episod depresiv minor cu tulburare 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. Indicații:**

*1. Epilepsia copilului, adolescentului și adultului*

*Adulți și adolescenți cu vârsta de 13 ani și peste*

*Tratament adjuvant sau ca monoterapie în crizele convulsive parțiale și 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 intenție în sindromul Lennox-Gastaut.*

*Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani*

*- Tratament adjuvant al crizelor convulsive parțiale și generalizate, incluzând convulsii tonico-clonice și convulsii asociate cu sindromul Lennox-Gastaut.*

*- Monoterapie în crizele convulsive sub formă de absențe tipice.*

*2. Tulburare bipolară - prevenirea recurențelor la pacienții cu vârsta peste 18 ani*

**II. Doze:** 50 - 200 mg/zi

#### **III. Criterii de includere:**

*Ghidul de practică medicală pentru specialitatea neurologie*

*Diagnostic ICD 10*

#### **IV. Monitorizare:**

*Toleranță, eficacitate*

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

#### **VI. Prescriptori:**

*1. Pentru epilepsie: medicul din specialitatea neurologie sau neurologie pediatrică/neuropsihiatrie pediatrică inițiază, monitorizează și continuă tratamentul în funcție de evoluția pacientului.*

*2. Pentru tulburarea bipolară:*

*Inițiere: 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 și eliberare prelungită**

#### **I. Indicații:**

*Tulburare depresivă majoră la pacienții cu vârsta peste 18 ani*

#### **Alte indicații:**

*Tulburări anxioase la pacienții cu vârsta peste 18 ani*

**Doze:** 75 - 300 mg/zi

#### **II. Criterii de includere:**

*Diagnostic ICD 10*

### **III. Monitorizare:**

*Toleranță, eficacitate, examen cardiologic, tensiune arterială*

### **IV. Evaluare: 1 - 2 luni**

### **V. Prescriptori:**

*Inițiere: 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 adulți**

##### **I. Indicații:**

*Tulburare depresivă majoră la pacienții cu vârsta peste 18 ani*

##### **II. Alte indicații:**

*Tulburarea de anxietate generalizată la pacienții cu vârsta peste 18 ani*

**III. Doze:** 30 - 120 mg/zi

##### **IV. Criterii de includere:**

*Diagnostic ICD 10*

##### **V. Monitorizare:**

*Toleranță, eficacitate*

##### **VI. Evaluare: 1 - 2 luni**

##### **VII. Prescriptori:**

*Inițiere: 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. Indicații:**

*Tratamentul durerii neuropatice din neuropatia diabetică (indicație de linia I în Ghidul de Diagnostic și 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:**

*Toleranță, eficacitate*

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

## **VI. Prescriptori:**

*Inițierea se face de către medicii în specialitatea neurologie și/sau diabet zaharat nutriție și boli metabolice și/sau cu competență/atestat în diabet; continuarea se poate face de către medicii de familie, în doza și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

## **#M6**

### **DCI: FLUPENTIXOLUM**

*Forme farmaceutice: parenterale*

#### **I. Indicații:**

*Schizofrenie la pacienții cu vârsta peste 18 ani*

**II. Doze:** 20 mg la 10 - 14 zile

#### **III. Criterii de includere:**

*Diagnostic ICD 10*

#### **IV. Monitorizare:**

*Toleranță, eficacitate, curbă ponderală, examen neurologic, glicemie*

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

## **VI. Prescriptori:**

*Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.*

*Continuare: medic în specialitatea psihiatrie.*

## **#M6**

### **DCI: CLOZAPINUM**

*Forme farmaceutice: orale*

#### **I. Indicații:**

*a. Psihiatrie adulți - Schizofrenie, tulburare schizoafectivă*

*Tulburări psihotice în boala Parkinson (indicație de tip IA)*

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

**II. Doze:** 200 - 600 mg/zi

#### **III. Criterii de includere:**

*Diagnostic ICD 10*

*Ghidul de diagnostic și tratament al Societății de Neurologie din România și Ghidul EFNS - pentru tulburări psihotice din boala Parkinson.*

#### **IV. Monitorizare:**

*Toleranță, eficacitate, curbă ponderală, glicemie, hemogramă completă, metabolism lipidic*

*Tratamentul se va întrerupe dacă se observă tendința 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 aceeași indicație acesta va fi înlocuit cu Quetiapinum (indicație de tip IIB).*

*În tratamentul de lungă durată, pe lângă monitorizarea profilului metabolic și curbei ponderale, se va face periodic electrocardiograma de repaus iar în cazul unor acuze specifice, se va solicita consult de cardiologie și/sau de neurologie - pentru evaluarea și eventual tratamentul riscului cardiovascular și cerebrovascular.*

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

**VI. Prescriptori:**

*Inițiere: 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 și respectiv medicul din specialitatea neurologie (pentru tulburările psihotice din boala Parkinson).*

**#M6**

**DCI: SERTINDOL**

**Forme farmaceutice:** orale

**I. Indicații:**

*Schizofrenie la pacienții cu vârsta peste 18 ani*

**II. Doze:** 4 - 20 mg/zi

**III. Criterii de includere:**

*Diagnostic ICD 10*

**IV. Monitorizare:**

*Toleranță, eficacitate, EKG, electroliți, teste coagulare*

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

**VI. Prescriptori:**

*Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.*

*Continuare: medic în specialitatea psihiatrie.*

**#M6**

**DCI: ZIPRASIDONUM**

**Forme farmaceutice:** orale și parenterale

**I. Indicații:**

*Schizofrenie, alte psihoze, episod maniacal, la pacienții cu vârsta peste 18 ani*

**II. Doze:** 40 - 160 mg/zi

**III. Criterii de includere:**

*Diagnostic ICD 10*

**IV. Monitorizare:**

*Toleranță, eficacitate, EKG*

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

**VI. Prescriptori:**

*Inițiere: 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 și parenterale cu eliberare imediată**

#### **I. Indicații:**

Schizofrenie, alte psihoze la pacienții 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 cumulată pe o lună de tratament inițial al psihozelor acute.

#### **III. Criterii de includere:**

Diagnostic ICD 10

#### **IV. Monitorizare:**

Toleranță, eficacitate, curbă ponderală, examen neurologic, glicemie

#### **V. Evaluare: Lunar**

#### **VI. Prescriptori:**

Inițiere: 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. Indicații:**

Tratament de întreținere la pacienți adulți cu schizofrenie și alte psihoze

**II. Doze:** 200 - 400 mg la 2 - 4 săptămâni cu menținerea formei cu administrare orală în prima săptămână după prima injecție.

#### **III. Criterii de includere: Diagnostic ICD 10**

#### **IV. Monitorizare:**

Toleranță, eficacitate, curbă ponderală, examen neurologic, glicemie

#### **V. Evaluare: Lunar**

#### **VI. Prescriptori:**

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie

## **#M6**

## **DCI: DONEPEZILUM**

### **I. Stadializarea afecțiunii**

a) Există trei stadii ale demenței din boala Alzheimer (sindromul demențial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli, și nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică și clinică) clasificate după scorurile obținute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):

- forme ușoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE  $\leq$  10.

b) În cazul demențelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleași ca pentru demența din boala Alzheimer.



c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenței de intensitate ușoară până la moderată sau severă din boala Parkinson și boala difuză cu corpi Lewy, donepezilum este indicat ca terapie de linia a I (dovezi de tip IA).

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

- pacienți cu diagnostic de boală Alzheimer în stadiul de demență, demență vasculară, demență mixtă, demența din boala difuză cu corpi Lewy, demență asociată bolii Parkinson

- pacienți cu cel puțin una dintre următoarele modificări: - scor  $\leq$  26 la MMSE (Mini-Evaluarea Statusului Mental) - scor  $\leq$  5 la Testul Desenării Ceasului pe scala de 10 puncte a lui Sunderland - stadiul 3 pe Scala de Deteriorare Globală Reisberg

## **III. Tratament:** Medicatie specifică substratului lezional

Perioada de tratament: de la debut până în faza terminală

Doza se individualizează în funcție de respondența terapeutică Donepezilum - forme farmaceutice cu administrare orală în doze de 2,5 - 10 mg/zi

DCI	Doza inițială	Doza țintă
Donepezilum	2,5 - 5 mg/zi	10 mg o dată/zi (doză unică)

Creșterea dozelor se face la fiecare 4 - 6 săptămâni.

## **IV. Monitorizarea tratamentului - Parametrii care se evaluează**

Toleranță

MMSE

Simptomatologie noncognitivă

Evaluarea stării somatice

## **V. Criterii de excludere**

- lipsa răspunsului terapeutic la preparat
- intoleranță la preparat (hipersensibilitate, reacții adverse)
- noncompliance 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 funcție de particularitățile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă și de medicația 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 inițierea/continuarea terapiei avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru **6 luni** de tratament. Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratament, lipsa de compliance a pacienților la terapie sau lipsa beneficiului terapeutic, va transmite Comisiei casei de asigurări de sănătate solicitarea de întrerupere și/sau înlocuire/asociere a preparatului.

## **VI. Prescriptori:**

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

## **#M6**

### **DCI: RIVASTIGMINUM**

#### **I. Stadializarea afecțiunii Alzheimer:**

a) Există trei stadii ale demenței din boala Alzheimer (sindromul demențial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli, și nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică și clinică) clasificate după scorurile obținute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):

- forme ușoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE  $\leq$  10.

b) În cazul demențelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleași ca pentru demența din boala Alzheimer.

c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenței de intensitate ușoară până la moderată sau severă din boala Parkinson și boala difuză cu corpi Lewy, rivastigminum este indicat ca terapie de linia I (dovezi de tip IA).

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

- Pacienți adulți și vârstnici cu diagnostic de boala Alzheimer în stadiul de demență forma ușoară până la moderat severă, demența mixtă (boala Alzheimer, forma ușoară până la moderat severă, asociată cu boli cerebrovasculare sau cu boala difuză cu corpi Lewy).

- pacienți adulți și vârstnici cu boala Parkinson asociată cu forme ușoare până la moderat/severe de demență (terapie de linia I, dovezi de tip IA).

## **III. Tratament (perioada de tratament, doze, condiții de scădere a dozelor)**

### **a) forme farmaceutice cu administrare orală**

Doza inițială: 1,5 mg de 2 ori/zi, timp de 2 săptămâni. Dacă este bine tolerată se poate crește la 3 mg de 2 ori pe zi. De asemenea creșteri ulterioare ale dozei la 4,5 mg și apoi la 6 mg de 2 ori pe zi trebuie să se bazeze pe o toleranță bună a dozei curente și pot fi luate în considerare după minim 2 săptămâni de tratament cu doza respectivă. Dacă apar reacții adverse, acestea pot fi rezolvate prin neadministrarea uneia sau mai multor doze. Dacă reacțiile adverse persistă, doza zilnică trebuie redusă temporar la nivelul dozei anterioare bine tolerate sau tratamentul poate fi întrerupt.

Doza de întreținere 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 puțin patru săptămâni se mărește 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 șase 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 înrăutățește. Se poate trece și de la administrarea capsulelor la aplicarea plasturilor.

Terapia se continuă atâta timp cât există evidențele unui beneficiu terapeutic pentru pacient. Dacă după 3 luni de tratament cu doza de întreținere nu apar atenuări ale simptomelor de demență, tratamentul se va întrerupe.

Pentru forma ușoară/moderată de boală, inhibitorii de colinesterază reprezintă medicația de primă alegere.

Pentru forma moderat severă de demență în boala Alzheimer, inhibitorii de colinesterază reprezintă a doua linie terapeutică în caz de intoleranță sau lipsă de răspuns la memantină.

Pentru formele moderat severe de demență, terapia combinată cu memantină și 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 apariție a efectelor adverse sau de lipsa de răspuns la terapie se poate opta pentru înlocuirea preparatului cu altul din aceeași 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 inițierii de noi terapii sau dacă apar modificări ale stării clinice.

## **V. Criterii de excludere**

- nonrăspondență la preparat

- intoleranță la preparat (hipersensibilitate, reacții adverse)

- noncompliance 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 funcție de particularitățile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă și de medicația 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 inițierea/continuarea terapiei avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru **6 luni** de tratament. Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratament, lipsa de compliance a pacienților la terapie sau lipsa beneficiului terapeutic, va transmite Comisiei casei de asigurări de sănătate solicitarea de întrerupere și/sau înlocuire/asociere a preparatului.

## **VI. Prescriptori:**

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

## **#M6**

### **DCI: GALANTAMINUM**

#### **I. Stadializarea afecțiunii**

a) Există trei stadii ale demenței din boala Alzheimer (sindromul demențial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli, și nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică și clinică) clasificate după scorurile obținute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):

- forme ușoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE  $\leq$  10.

b) În cazul demențelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleași ca pentru demența din boala Alzheimer.

c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenței de intensitate ușoară până la moderată sau severă din boala Parkinson și boala difuză cu corpi Lewy, galantaminum este indicat ca terapie de linia 1, dar cu dovezi de tip IC față de rivastigminum și donepezilum (dovezi de tip IA) care sunt de preferat pentru terapia de primă intenție.

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

- pacienți adulți și vârstnici cu diagnostic de boala Alzheimer în stadiul de demență formă ușoară până la moderat severă, demența mixtă (boala Alzheimer, formă ușoară până la moderat severă, asociată cu boli cerebrovasculare sau cu boala difuză cu corpi Lewy).

- pacienți adulți și vârstnici cu boala Parkinson asociată cu forme ușoare până la moderat/severe de demență (terapie de linia 1, dovezi de tip IA).

#### **III. Tratament:** Medicație 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 funcție de respondența terapeutică

#### **IV. Monitorizarea tratamentului** - Parametrii care se evaluează

Starea clinică MMSE

Evaluarea stării somatice

#### **V. Criterii de excludere**

- lipsa efectului terapeutic la preparat
- intoleranță la preparat (hipersensibilitate, reacții adverse)
- noncompliance terapeutică

- comorbiditatea somatică

Înlocuirea preparatului se va face cu: Donepezilum, Memantinum, Rivastigminum.

Schimbarea preparatului o va face medical prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensează pacientul în funcție de particularitățile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă și de medicația 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 inițierea/continuarea terapiei avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru **6 luni** de tratament. Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratament, lipsa de complianță a pacienților la terapie sau lipsa beneficiului terapeutic, va transmite Comisiei casei de asigurări de sănătate solicitarea de întrerupere și/sau înlocuire/asociere a preparatului.

#### **VII. Prescriptori:**

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

### **#M3**

#### **PROTOCOLUL TERAPEUTIC ÎN SCLEROZA LATERALĂ AMIOTROFICĂ (N024G)**

#### **DCI: RILUZOLUM**

În prezent singurul medicament înregistrat și aprobat în tratamentul pacienților cu SLA este **RILUZOLUM**, efectele fiind acelea de încetinire a evoluției afecțiunii.

#### **Indicații ale tratamentului:**

- toți pacienții cu SLA (conform criteriilor EL ESCORIAL) trebuie să primească tratament cu Riluzolum (dovezi de clasa I A)
- excluderea altor afecțiuni de tip SLA - like

#### **Criteriile de diagnostic El Escorial sunt următoarele:**

##### **1. Forma clinic definită de SLA:**

- Semne de neuron motor central și neuron motor periferic în cel puțin 3 regiuni diferite
- Forma clinică definită de SLA - explorări de laborator ce susțin diagnosticul
- Semne de neuron motor central și periferic într-o regiune cu pacient purtător de mutație genetică patogenică
- Semne de neuron motor și 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 și semne de neuron motor periferic definite prin examenul EMG în cel puțin 2 regiuni

##### **3. Forma clinică posibilă de SLA:**

- Semne de neuron motor central și periferic într-o regiune sau
- Semne de neuron motor central în cel puțin 2 regiuni sau
- Semne de neuron motor central și 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**

#### **Toți pacienții sub tratament trebuie monitorizați periodic astfel:**

- La debutul bolii trebuie monitorizate funcția hepatică, hemoleucograma și evoluția clinică a pacienților cu SLA
- Ulterior supravegherea clinică și testele biologice (hepatice și hematologice) trebuie repetate trimestrial

### **Prescriere:**

1. Diagnosticul pozitiv de SLA și inițierea tratamentului cu Riluzolum (D.C.I.) - utilizat cu denumirea comercială de RILUTEK - trebuie realizate doar de către medicii neurologi specialiști/primari din clinicile universitare atestate oficial, care vor elibera o scrisoare medicală către medicul specialist/primar din teritoriu aflat în relație contractuală cu casa de asigurări de sănătate în a cărei evidență se află pacientul

2. În baza acestei scrisori medicale, medicul neurolog specialist/primar din teritoriu va face prescripția medicală lunară pentru pacientul respectiv și va supraveghea evoluția clinică a bolnavului, atât în ceea ce privește evoluția bolii de bază cât și eventuala apariție a unor reacții secundare la tratament, situație în care va lua măsurile medicale care se impun.

3. Evidența pacienților incluși în acest program (date de identificare, CNP, domiciliu, data confirmării diagnosticului) va fi făcută atât de către clinicile universitare unde s-a făcut inițierea tratamentului (care vor desemna un medic responsabil pentru evidența acestor bolnavi) cât și de către medicul neurolog specialist/primar din teritoriu care prescrie și supraveghează medical permanent pacienții respectivi.

## **#B**

### **PROTOCOL DE TRATAMENT ÎN DUREREA NEUROPATĂ**

Tratamentul durerii neuropate este unul complex care asociază atât tratament medicamentos cât și non-medicamentos.

În funcție 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, duloxetine, venlafaxinum, gabapentinum, pregabalinum, derivați opioizi puternici și tramadolu (clasa I, nivel A de evidențe)

b. Medicația trebuie inițiată cu doze mici crescătoare și ajustată în funcție de toleranța/comorbiditățile pacientului și de eficacitatea clinică a tratamentului

**i. De primă intenție se recomandă antidepresive triciclice sau anticonvulsivante de tipul gabapentinum/pregabalinum (nivel A de evidențe)**

**ii. Duloxetine și venlafaxinum sunt recomandate ca linia a doua de tratament dar sunt preferate în cazul pacienților cu afecțiuni cardiace**

**iii. Derivații opioizi puternici și lamotrigina sunt indicați ca medicație de linia a doua/a treia (nivel B)**

c. În cazul polineuropatiei din infecția HIV, nu există dovezi cu privire la eficacitatea vreunui tratament

#### **2. Nevralgia postherpetică:**

**a. Medicație de linia 1 (nivel A de evidențe)**

**i. Antidepresive triciclice**

**ii. Pregabalinum**

**iii. Gabapentinum**

**iv. Lidocaina topic**

**b. Medicație de linia a 2-a:**

**i. Opioizi puternici**

#### **3. Nevralgia idiopatică de trigemen:**

**a. Medicație de linia 1:**

**i. Carbamazepina cu doze între 200 - 1200 mg/zi (nivel A de evidențe)**

**ii. Oxcarbazepina cu doze între 600 și 1800 mg/zi (nivel B de evidențe)**

**b. Medicație de linia a 2-a:**

**i. Baclofen**

**ii. Lamotrigina**

c. Având în vedere caracterul cronic recurent al atacurilor dureroase, trebuie ca pacientul să-și adapteze doza de medicamente la frecvența crizelor

d. La pacienții la care tratamentul medicamentos nu dă rezultate trebuie avut în vedere și 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 și pe profilul de siguranță al medicamentului

##### **i. Medicația de linia 1:**

• În durerea după AVC sau traumatism spinal și în scleroza multiplă se recomandă **pregabalinum, gabapentinum sau antidepressive triciclice (nivel B de evidențe)**

##### **ii. Medicația de linia a 2-a:**

• **Lamotriginum** (nivel B de evidențe)

#### **5. În alte afecțiuni 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 afecțiuni se recomandă utilizarea de antidepressive triciclice sau pregabalinum sau gabapentinum sau carbamazepinum în concordanță cu toleranța și eficacitatea clinică (nivel I și II de evidențe)

## **#M6**

### **DCI: HIDROLIZAT DIN CREIER DE PORCINĂ**

#### **Indicații**

#### **I. ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL**

##### **Faza de inițiere:**

30 - 50 ml/zi diluat în 50 - 100 ml soluție 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, funcție de răspunsul terapeutic, până la 4/an (o dată la 3 luni).*

#### **II. TRAUMATISM CRANIO-CEREBRAL**

##### **Faza de inițiere:**

30 - 50 ml/zi diluat în 50 - 100 ml soluție 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, funcție 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**

### **Inițiere:**

10 - 30 ml/zi i.m. sau diluat în 50 - 100 ml soluție standard de perfuzat, i.v. în perfuzie, perfuzabil lent.  
Durata: 10 - 20 de zile.

### **Întreținere:** *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, funcție 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, funcție de răspunsul terapeutic până la 4/an (o dată la 3 luni).

### **Prescriptori**

Medici din specialitatea neurologie/neurochirurgie/geriatrie/recuperare medicală/psihiatrie inițiază tratamentul care poate fi continuat și de către medicii de familie în doza și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

## **#B**

### **DCI: PALIPERIDONUM**

#### **Comprimate cu eliberare prelungită**

##### **I. Definiția afecțiunii**

**Schizofrenia:** psihoză care afectează persoane de vârstă tânără și se caracterizează prin afectarea semnificativă a funcțiilor psihice (gândire, afectivitate, percepție, voință și activitate), a insight-ului, cu consecințe asupra funcționării pacientului. Evoluția bolii este cronică necesitând tratament pe toată durata vieții.

##### **II. Stadializarea afecțiunii**

Schizofrenia: Perioada de debut: debut acut, subacut și insidios (lent)  
Recăderi - episoade psihotice cu durată tot mai lungă  
Faza de remisiune defectivă interepisodică  
Schizofrenia reziduală (cronicizată)

##### **III. Criterii de includere în schizofrenie (criteriile ICD-10)**

Pacienți aflați la debutul bolii

Schizofrenia cu simptome pozitive, negative, agresivitate

Tratamentul de întreținere al schizofreniei

##### **IV. Tratament**

Doze: 3 - 12 mg/zi, doza medie utilă este de 6 mg/zi administrată o singură dată pe zi de obicei dimineța.

Condiții de scădere a dozelor: remisiunea simptomatologiei psihotice, administrarea dozelor eficiente timp suficient de îndelungat după ameliorarea clinică, scădere treptată în condițiile monitorizării atente a evoluției.

Perioada de tratament:

Schizofrenie: După primul episod: 1 - 3 ani

După al doilea episod 5 ani

După al treilea episod se poate vorbi de tratament cronic pe viață

#### V. Monitorizarea tratamentului

Evaluarea periodică (la interval de cel puțin o lună) a răspunsului simptomatologiei psihotice prin interviuri și examene psihiatrice repetate, explorări clinice și paraclinice pentru surprinderea eventualelor efecte secundare (examen obiectiv, curba ponderală, valoarea TA, EKG, probe biochimice).

#### VI. Criterii de excludere din tratament

Intoleranța la medicament (hipersensibilitate).

Posibilele reacții extrapiramidale pot fi corectate cu antiparkinsoniene.

În cazul lipsei de răspuns se recurge la modificarea dozelor sau la înlocuirea antipsihoticului cu alt antipsihotic atipic: amisulpridum, aripiprazolum, clozapinum, olanzapinum, quetiapinum, risperidonum, sertindolum, ziprasidonum.

Alegerea antipsihoticului de înlocuire precum și stabilirea dozelor rămâne la latitudinea psihiatrului care dispensarizează cazul în funcție de caracteristicile afecțiunii, a particularităților psihice și fizice ale pacientului, a comorbidității somatice a tratamentelor anterioare și a răspunsului terapeutic la acestea precum și a complianței pacientului.

VII. Reluarea tratamentului se va face ori de câte ori este nevoie, la fiecare recădere ținând cont că pacientul schizofren este un pacient dificil și noncompliant terapeutic în proporție semnificativă.

VIII. Prescriptori: psihiatri.

### **DURERE CRONICĂ DIN CANCER**

NOTĂ:

Pentru toate aserțiunile de mai jos sunt precizate în paranteză nivelele de evidență (A - D) conform definițiilor Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.

#### **EVALUAREA DURERII LA PACIENȚII CU CANCER:**

1. Înaintea inițierii tratamentului trebuie efectuată o evaluare atentă a durerii, pentru a determina tipul și intensitatea acesteia, precum și 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, funcțională, psihosocială și spirituală). (C)

4. Trebuie efectuată și o evaluare completă a stării psihologice și a condiției sociale. Aceasta trebuie să includă evaluarea anxietății și, mai ales, a depresiei, precum și a concepțiilor pacientului despre durere.

(B)

5. Severitatea durerii și efectul negativ al durerii asupra pacientului trebuie diferențiate și 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 pacienții cu cancer trebuie recunoscută de toți medicii ca fiind o urgență medicală și trebuie evaluată și tratată fără întârziere. (C)

8. De asemenea, trebuie evaluate concepțiile pacientului și ale familiei acestuia despre durere. (C)

#### **PRINCIPIILE MANAGEMENTULUI DURERII LA PACIENȚII CU CANCER:**

1. Pacienților trebuie să le fie oferite informații și instrucțiuni referitoare la durere și managementul acesteia și trebuie încurajați 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 referință pentru terapia durerii la pacienții 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 funcție de evaluarea inițială, 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 severității durerii. (B)

6. Prescrierea analgeziei inițiale trebuie întotdeauna ajustată în funcție de modificările apărute în severitatea durerii. (B)

7. Dacă durerea devine mai severă și nu este controlată cu medicația corespunzătoare unei anumite trepte, trebuie prescrisă medicația corespunzătoare treptei următoare pe scara analgezică OMS. Nu se recomandă prescrierea unui alt analgezic de aceeași potență (de pe aceeași treaptă a scării OMS). (B)

8. La toți pacienții cu durere oncologică moderată sau severă, indiferent de etiologie, trebuie încercată analgezia opioidă. (B)

9. Medicația analgezică pentru o durere continuă trebuie prescrisă regulat și profilactic, nu "la nevoie". (C)

## **ALEGEREA ANALGEZICELOR PENTRU DUREREA ONCOLOGICĂ**

### **TREAPTA ANALGEZICĂ OMS I: DURERE UȘOARĂ**

1. Pacienții cu durere ușoară trebuie tratați cu un antiinflamator nesteroidian sau cu paracetamol. Alegerea preparatului trebuie individualizată. (A)

2. La pacienții care primesc un antiinflamator nesteroidian și 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 pacienții care primesc un antiinflamator nesteroidian și prezintă efecte secundare gastrointestinale, dar necesită continuarea tratamentului, se va asocia omeprazol 20 mg/zi. (A)

### **TREAPTA ANALGEZICĂ OMS II: DURERE UȘOARĂ PÂNĂ LA MODERATĂ**

1. Pacienții cu durere ușoară până la moderată trebuie tratați cu codeină, dihidrocodeină sau tramadol PLUS paracetamol sau un antiinflamator nesteroidian. (B)

2. Dacă efectul opioidului pentru durerea ușoară 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, conținând doze subterapeutice de opioide slabe, nu ar trebui utilizate pentru controlul durerii la pacienții 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 pacienții cu cancer. (B)

2. Calea de administrare orală este cea mai recomandată și 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**

### **INIȚIEREA ȘI TITRAREA MORFINEI ADMINISTRATE PE CALE ORALĂ**

1. Doza de opioid trebuie titrată în așa 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 menține nivele analgezice constante. (C)

4. Când se inițiază tratamentul opioid cu preparate de morfină orală cu eliberare imediată, se va începe cu 5 - 10 mg la 4 - 6 ore, dacă nu există contraindicații.

## **ANALGEZIA PENTRU DUREREA INCIDENTĂ (DUREREA BREAKTHROUGH)**

1. Toți pacienții tratați 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 obținut cu preparate de morfină cu eliberare imediată trebuie luată în considerare conversia la aceeași 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, TOLERANȚĂ ȘI DEPENDENȚĂ**

1. La toți pacienții tratați 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, menținerea unei hidratări adecvate și tratamentul agitației/confuziei cu haloperidol 1,5 - 3 mg oral sau subcutanat (această doză poate fi repetată la interval de 1 oră în situații acute). (C)
3. Inițierea analgeziei opioide nu trebuie amânată din considerentul toleranței farmacologice, pentru că acest fenomen nu apare în practica clinică. (B)
4. Inițierea analgeziei opioide nu trebuie amânată din considerentul temerilor nefondate legate de dependența psihologică. (C)
5. Pacienții trebuie asigurați că nu vor deveni dependenți psihologic de analgezicele opioide din tratamentul pe care-l primesc. (B)

## **ADMINISTRAREA PARENTERALĂ**

1. La pacienții 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. Informații detaliate legate de stabilitatea și 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 competența de a efectua aceste manopere. (C)

## **OPIOIDE ALTERNATIVE**

1. Opioidele alternative pot fi utilizate la pacienții cu durere opioid-responsivă care prezintă efecte secundare intolerabile la administrarea morfinei. (B)
2. Fentanylul transdermic este un analgezic eficient în durerea severă și poate fi utilizat la pacienții cu durere stabilă ca alternativă la morfină, precum și în cazul imposibilității utilizării căii de administrare orale. (B)
3. Oxycodona este o alternativă la pacienții care nu tolerează morfina. (B)
4. Hidromorfonul este o alternativă utilă în cazul toleranței dificile la morfină sau la pacienții cu disfuncții cognitive induse de morfină. (B)

## CO-ANALGETICELE

1. La pacienții cu durere neuropată trebuie asociat un antidepresiv (preferabil triciclic) și/sau un anticonvulsivant (preferabil gabapentin sau carbamazepină). (A)
2. La pacienții cu hipertensiune intracraniană, durere osoasă severă, infiltrare sau compresiune nervoasă, compresiune medulară, durere hepatică capsulară sau edeme localizate sau infiltrare de părți moi trebuie încercată corticoterapia cu doze mari de dexametazon (dacă nu sunt contraindicații). (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 opțiune terapeutică valoroasă pentru metastazele osoase dureroase. (C)
3. Pentru metastazele cerebrale care induc cefalee, se recomandă asocierea de corticoterapie în doze mari și radioterapie paleativă pe cutia craniană. (C)
4. Bisfosfonații trebuie să facă parte din tratamentul tuturor pacienților cu mielom multiplu. (A)
5. Bisfosfonații trebuie să facă parte din terapia pacienților cu cancer mamar și metastaze osoase dureroase. (A)

## MANOPERE INTERVENȚIONALE PENTRU TRATAMENTUL DURERII ONCOLOGICE

1. La pacienții cu durere în etajul abdominal superior, mai ales la cei cu cancer pancreatic, există alternativa blocului neurolitic de plex celiac. (A)
2. La pacienții la care durerea nu poate fi controlată prin alte mijloace se impune evaluarea în vederea unei manopere intervenționale în vederea realizării analgeziei. (C)

## DCI: PREGABALINUM

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

- indicat pentru tratamentul durerii neuropate periferice și centrale la adulți;
- durerea neuropată din herpesul zoster (inclusiv durerea post-zonatoasă);
- durerea neuropată la pacienții cu infecție HIV (determinată de HIV și/sau secundară tratamentului antiretroviral);
- neuropatia diabetică.

### II. Doze și mod de administrare

Doza variază între 150 și 600 mg pe zi administrată în 2 sau 3 prize. Lyrica poate fi administrată cu sau fără alimente. Tratamentul cu pregabalin se inițiază cu 150 mg pe zi. În funcție de răspunsul individual și de tolerabilitatea pacientului, doza poate fi crescută la 300 mg pe zi după un interval de 3 până la 7 zile și, dacă este necesar, până la doza maximă de 600 mg pe zi, după încă un interval de 7 zile.

### III. Atenționări și precauții speciale

1. Administrarea la pacienți cu insuficiență renală: Reducerea dozei la pacienții cu afectarea funcției renale trebuie individualizată în concordanță cu clearance-ul creatininei. Pregabalinul se elimină în mod eficace din plasmă prin hemodializă (50% din medicament în 4 ore). Pentru pacienții hemodializați, doza zilnică de pregabalin trebuie ajustată pe baza funcției renale. În completarea dozei zilnice, trebuie administrată o doză suplimentară imediat după fiecare 4 ore de ședință de hemodializă (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1. Ajustarea dozării pregabalinului pe baza funcției renale

Clearance-ul creatininei (CL <sub>cr</sub> ) (ml/min)	Doza totală de pregabalin*		Regimul de dozare
	Doza de inițiere (mg/zi)	Doza maximă (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
<b>Suplimentarea dozei după hemodializă (mg)</b>			
	25	100	Doză unică <sup>+</sup>

TID = divizată în trei prize, BID = divizată în două prize \* Doza totală de pregabalina (mg/zi) trebuie divizată în funcție de regimul de administrare, exprimat în mg/doză

<sup>+</sup> Doza suplimentară este unică

2. Administrare la pacienți cu insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică

3. Administrare la copii și adolescenți: Lyrica nu se recomandă copiilor cu vârsta sub 12 ani și adolescenților (cu vârste cuprinse între 12 - 17 ani), deoarece datele disponibile privind siguranța și eficacitatea sunt insuficiente

4. Administrare la vârstnici (cu vârsta peste 65 ani): La pacienții vârstnici este necesară reducerea dozei de pregabalina din cauza scăderii funcției renale

#### IV. Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost amețeală și somnolență. Reacțiile adverse au fost, de obicei, de intensitate ușoară până la moderată.

#### V. Criterii de limitare a tratamentului:

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Deoarece există date limitate la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, pregabalina trebuie utilizată cu precauție la acești pacienți. Nu sunt disponibile date suficiente privind întreruperea tratamentului cu medicamente antiepileptice administrate concomitent atunci când s-a realizat controlul convulsiilor cu pregabalina, și care să susțină monoterapia cu pregabalina.

În conformitate cu practica clinică actuală, unii pacienți diabetici care au câștigat în greutate în timpul tratamentului cu pregabalina pot necesita ajustarea medicației hipoglicemizante.

Nu sunt disponibile date adecvate privind utilizarea pregabalinei de către femeile gravide.

### PROTOCOL PENTRU TERAPIA MEDICAMENTOASĂ CRONICĂ A EPILEPSIEI

#### Principii terapeutice generale:

1. Prima criză epileptică nu se tratează decât dacă:

- se însoțește de modificări EEG caracteristice;
- există în antecedentele personale recente crize epileptice de alt tip decât cel actual;
- criza însoțește 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 aceluia 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 condițiile 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 aceleași principii ca cele de mai sus.

4. Dacă nici la al doilea medicament nu se obține un răspuns terapeutic optim, se poate trece fie la terapia monodrog cu un al treilea medicament recomandabil fie la o **asociere de două medicamente**, dintre asocierile recomandate pentru tipul de criză respectiv, fiind foarte puțin probabil că se va obține un

răspuns bun la încercări ulterioare de terapie monodrog, dacă diagnosticul a fost corect și 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 și terapeutică, unde se poate opta pentru: un alt medicament în terapie monodrog, o altă asociere de 2 medicamente sau **în mod cu totul excepțional și bine argumentat științific 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 FOCAL/PARȚIALE:**

- 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**

#### **Definiția afecțiunii**

Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar în:

- β-talasemia majoră și intermedia
- sindroame mielodisplazice
- aplazie medulară
- alte anemii
- boli hemato-oncologice politransfuzate

În absența tratamentului chelator de fier evoluția este progresivă spre deces prin multiple insuficiențe de organ datorate supraîncărcării cu fier.

#### **Criterii de includere**

pacienți cu β-talasemie majoră cu vârste peste 2 ani;

după transfuzia a aprox. 20 unități concentrat eritrocitar sau la o valoare a feritinei serice în jur de 1000 µg/l.

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

Dozele standard

la copii 20 - 40 mg/Kgc (nu se depășește 40 mg/Kgc)

la adult 50 - 60 mg/Kgc

în perfuzie subcutanată lentă pe parcursul a 8 - 12 ore/zi, minim 6 nopți/săptămână prin intermediul unei pompițe portabile;

în funcție de vârsta pacientului, greutate și 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 și numai timpul perfuziei);

Chelarea intensivă cu deferoxamină - infuzie continuă 24 ore intravenos sau subcutanat are următoarele indicații:

persistența 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 creșterii longitudinale și greutatea corporale la pacienții pediatrici;

control oftalmologic și audiologic de specialitate înaintea începerii tratamentului și la 3 luni pentru pacienții cu concentrații plasmatice ale feritinei serice scăzute și anual în rest;

bianual evaluarea funcției cardiace;

anual evaluarea funcției endocrine.

### **Criterii de excludere din tratament**

Reacții adverse:

sistemice cronice:

oculare;

auditive;

displazia cartilajinoasă a oaselor lungi și coloanei vertebrale asociate cu tulburări de creștere la copiii mici;

sindrom pulmonar acut;

reacții senzitive generalizate;

reacții cutanate locale severe;

hipersensibilitate la deferoxamină (șoc anafilactic, angioedem)

Co-morbidități:

insuficiența renală severă;

Non-responder:

nu este cazul

Non-compliant:

datorită administrării subcutanate zilnice complianța este scăzută la tratament.

### **Prescripții**

medicul hematolog

## **COMISIA DE HEMATOLOGIE ȘI TRANSFUZII A MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII PUBLICE**

### **DCI: DEFERASIROXUM**

### **Definiția afecțiunii**

Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar în:

- $\beta$ -talasemia majoră și intermedia
- sindroame mielodisplazice
- aplazie medulară
- alte anemii
- boli hemato-oncologice politransfuzate
- transplant medular

**Evoluție** progresivă spre deces în absența tratamentului transfuzional și a tratamentului chelator de fier.

### Criterii de includere

vârsta peste 5 ani

pacienți cu  $\beta$ -talasemie majoră cu transfuzii de sânge frecvente ( $\geq 7$  ml masă eritocitară/Kgc și pe lună);

când terapia cu Deferoxamină este contraindicată sau este considerată inadecvată la următoarele grupe de pacienți:

- pacienți cu alte anemii;
- pacienți cu vârste între 2 și 5 ani;
- pacienți cu  $\beta$ -talasemie majoră și cu supraîncărcare cu fier datorată transfuziilor mai puțin frecvente ( $< 7$  ml masă eritocitară/Kgc și pe lună).

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

după transfuzia a aprox. 20 unități masă eritocitară sau feritinemie în jur de 1000  $\mu$ g/l;

doza inițială 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 funcție de valoarea feritinei serice, pentru obținerea unei balanțe negative a fierului.

### Monitorizarea tratamentului

Test	Frecvență
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
Concentrații plasmatică ale transaminazelor	lunar
Proteinurie	lunar
Indicatori ai funcției tubulare	după cum este necesar
Testare auditivă și oftalmologică	înainte de începerea tratamentului și apoi anual

### Criterii de excludere din tratament

Reacții adverse:

creșteri persistente și progresive ale concentrațiilor plasmatică ale transaminazelor hepatice;

creșteri ale valorilor creatinemiei ( $> 33\%$  față de valoarea inițială) sau scăderi ale valorilor clearance-ului creatininei ( $< 60$  ml/min.)

modificări semnificative ale rezultatelor testelor auditive și oftalmologice;  
reacții grave de hipersensibilitate (șoc anafilactic și angioedemul).

Co-morbidități:

insuficiență renală sau disfuncții renale semnificative;

insuficiență hepatică severă;

hipersensibilitate la substanța activă a deferasirox-ului sau la oricare dintre excipienți;  
sarcina.

## Prescripții

medicul hematolog

## DCI: SEVELAMER

## Indicații

Administrarea sevelamer hidroclohid este recomandată ca terapie de linia a doua în tratamentul hiperfosfatemiei în BCR stadiul 5D în cazuri selecționate, la bolnavi dializați: cu hiperfosfatemie ( $> 5,5$  mg/dL) persistentă chiar după 4 săptămâni de tratament adecvat (restricție dietetică de fosfați, ajustarea dozelor de săruri de calciu la conținutul în fosfați al alimentelor ingerate, adecvarea dializei) și după o cură scurtă (4 săptămâni) de hidroxid de aluminiu sau atunci când există contraindicații 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

### Ținta tratamentului

Controlul concentrației fosfaților serici (3,5 - 5,5 mg/dL).

## Doze

### Doza de inițiere:

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 și la bolnavii anterior tratați 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 și la bolnavii anterior tratați cu săruri de calciu în doză  $> 3$  g/zi.

Ajustarea dozei este recomandată după 2 - 3 săptămâni de tratament, în funcție de fosfatemie:

1.  $> 5,6$  mg/dL - se crește fiecare doză cu 400 - 800 mg;
2. între 3,5 - 5,5 mg/dL - se menține aceeași doză;
3.  $< 3,5$  mg/dL - se scade fiecare doză cu 400 - 800 mg.

## Monitorizare

1. calcemia (calciu ionic, calcemie totală corectată), fosfatemia și produsul fosfo-calcic - săptămânal până la atingerea valorilor țintă și la bolnavii în tratament concomitent cu activatori ai receptorilor vitaminei D, apoi lunar;
2. iPTH - semestrial (în absența tratamentului cu activatori ai receptorilor vitaminei D);
3. bicarbonatul seric - la 2 săptămâni interval în faza de inițiere a tratamentului, apoi lunar;
4. colesterolemia, trigliceridemia trebuie monitorizate trimestrial și 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 și monitorizarea tratamentului cu sevelamerum hidrocloricum va fi efectuată de către medicii nefrologi. Bolnavilor dializați nu li se pot prescrie și elibera rețete prin farmacii cu circuit deschis pentru sevelamerum hidrocloricum, deoarece tratamentul tulburărilor metabolismului mineral este inclus în serviciul de dializă.

## **DCI: AMINOACIZI, INCLUSIV COMBINAȚII CU POLIPEPTIDE**

### **Indicații**

Tratamentul cu cetanalogi ai aminoacizilor esențiali este indicat pacienților cu Boală cronică de rinichi (BCR) stadiile:

1. 4 și 5 (eRFG  $\leq 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), stare de nutriție bună (SGA A/B, serinemie  $> 3$  g/dL), complianță anticipată bună la dietă, pentru încetinirea degradării funcției renale și/sau întârzierea momentului inițierii tratamentului de substituție a funcțiilor renale la bolnavi cu BCR în stadiile 4 și 5.
2. 5D cu stare de nutriție alterată (SGA B/C, serinemie  $< 3$  g/dL) și co-morbidități (diabet zaharat, insuficiență cardiacă), pentru ameliorarea stării de nutriție.

### **Tratament**

#### **Ținta tratamentului**

1. Reducerea/stoparea reducerii eRFG
2. Ameliorarea stării de nutriție (creșterea serinemiei, ameliorarea SGA)

#### **Doze**

1. Pacienții 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 și de 0,3 g proteine/kg/zi (fără proteine cu valoare biologică mare), pe toată durata tratamentului;
2. Pacienți 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 funcției renale - lunar (eRFG, proteinurie), parametrilor metabolici - trimestrial (uree serică și urinară, calcemie, fosfatemie, bicarbonat seric); parametrilor stării de nutriție - 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. Apariția semnelor viscerale ale uremiei (pericardită, tulburări gastro-intestinale, encefalopatie), dezechilibre hidro-electrolitice severe și reducerea eRFG sub 10 mL/min, cu necesitatea inițierii dializei.
2. Refuzul sau non-complianța bolnavului față de protocolul dietetic/terapeutic.
3. Apariția semnelor de malnutriție proteic-calorică (SGA C, albuminemie  $< 3$  g/dL).
4. Lipsa de ameliorare a semnelor de malnutriție după 6 luni, la pacienții cu BCR stadiul 5D.

#### **Prescriptori**

Tratamentul va fi prescris de medici nefrologi.

#### **Condiții de prescriere**

Conform protocolului: Ketosteril(R).

## **#M5**

### **DCI: ERDOSTEINUM**

#### **A) ADULȚI > 40 ANI**

##### **I. Definiția afecțiunii**

*Bronhopneumopatia obstructivă cronică este o boală a căilor aeriene și parenchimului pulmonar ce determină obstrucție difuză a căilor aeriene incomplet reversibilă; exacerbările și bolile cronice concomitente pot contribui la severitatea bolii la anumiți pacienți. Diagnosticul de BPOC necesită prezența obstrucției difuze a căilor aeriene incomplet reversibile demonstrate pe o spirometrie:*

- de calitate bună: minimum 3 manevre valide, diferența dintre cele mai mari două valori ale VEMS și 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 afecțiunii*

*Stadializarea afecțiunii se face în principal în funcție de severitatea obstrucției bronșice (mai precis de valoarea VEMS postbronhodilatator), conform clasificării GOLD.*

<i>Stadiu</i>	<i>VEMS postbronhodilatator (% din valoarea prezisă)</i>
<i>GOLD 1</i>	<i>&gt; 80%</i>
<i>GOLD 2</i>	<i>50 - 79%</i>
<i>GOLD 3</i>	<i>30 - 49%</i>
<i>GOLD 4</i>	<i>&lt; 30%</i>

*Alte elemente ce influențează deciziile terapeutice sunt:*

- prezența bronșitei cronice definite prin prezența tusei și expectorației 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, expectorație) ce necesită o schimbare în tratament (administrare de corticosteroid sistemic sau antibiotic ori prezentare la camera de gardă sau spitalizare pentru exacerbare BPOC);
- prezența bolilor cronice concomitente.

*III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.). Se recomandă tratamentul cu erdosteina la pacienții: - cu vârstă > 40 de ani (rezultă din definiția BPOC); - cu diagnostic de BPOC confirmat prin spirometrie (conform definiției de la pct. I); - VEMS postbronhodilatator < 70% din valoarea prezisă;*

- cu simptome de bronșită cronică (conform definiției de la pct. II);
- cu istoric de minimum o exacerbare severă în ultimul an (conform definiției de la pct. II);
- care urmează un tratament de fond pentru BPOC cu cel puțin unul dintre medicamentele: anticolinergic cu durată lungă de acțiune (tiotropium), beta-2-agonist cu durată lungă de acțiune (salmeterol/formoterol/indacaterol) sau corticosteroid inhalator (beclometazonă/budesonid/fluticazonă/ciclesonid/mometazonă) timp de minimum 6 luni, cu persistența criteriului anterior.

## *IV. Tratament (doze, condițiile 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 și periodicitate)*

*Monitorizarea tratamentului este similară cu monitorizarea obișnuită a BPOC cu evaluare la interval minim de 3 luni și 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 pacienții cu boală ulceroasă gastrointestinală activă, sarcină în evoluție și în perioada de alăptare.*

*Erdosteina va fi oprită la pacienții care prezintă:*

- *efecte adverse importante intolerabile (în principal gastrointestinale: greață, vărsături, dureri abdominale, diaree);*
- *absența efectului benefic asupra BPOC evaluat la minimum un an (ameliorarea tusei și expectorației cronice, scăderea numărului de exacerbări).*

*VII. Prescriptori: medicii specialiști pneumologie, medicină internă inițiază tratamentul, care poate fi continuat pe bază de scrisoare medicală de medicii de familie pentru o perioadă de maxim 3 luni.*

## B) COPII ȘI ADOLESCENȚI CU GREUTATE CORPORALĂ > 15 KG

*DCI Erdosteinum (DC Erdomed 175 mg/5 ml)*

### I. Indicații terapeutice:

*Tratament secretolitic în afecțiunile acute și cronice bronhopulmonare care sunt însoțite de o tulburare a producției și transportului de mucus, pentru fluidificarea mucusului vâscos în afecțiunile acute și cronice ale căilor respiratorii.*

### II. Doze și 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 și adolescent: 10 ml suspensie orală x 2/zi*

*III. Medici prescriptori: Medicii din specialitățile pneumologie, pediatrie medicină internă și medicină de familie.*

## #M6

### **PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL COPIILOR CU DEFICIT DE HORMON DE CREȘTERE**

*Bolile creșterii și dezvoltării au o mare capacitate de influențare a opiniei publice tocmai **prin impactul lor emoțional conjugat cu caracterul lor foarte vizibil precum și cu prevalența lor considerabilă în cadrul patologiei cronice generale a copilului. Tulburările de creștere staturală prin deficit reprezintă statistic cel puțin 2,5% din populația infantilă 3 - 16 ani. Cifra procentuală este mare, chiar foarte mare și ascunde o cohortă impresionantă de frustrări și de suferința pură din partea celor de la care societatea este pregătită cel mai puțin să suporte - copiii. Desigur nici frustrările părinților 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 creșteri liniare compensatorii la hipostaturali*
- *Promovarea creșterii lineare în termen lung la hipostaturali*
- *Atingerea potențialului genetic și familial propriu fiecărui individ; atingerea înălțimii finale a populației normale, dacă este posibil*
- *Asigurarea securității terapeutice*

## I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU HORMON DE CREȘTERE

### I. 1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu rhGH

I.1.1. Terapia cu rhGH (somatropinum) este indicată la **copiii cu deficiență demonstrabilă de hormon de creștere (STH, GH)**, deficiență demonstrabilă prin investigații biochimice, hormonale și auxologice.

Următoarele aserțiuni merită luate în considerație în scopul maximizării beneficiului terapeutic:

- a. Deficitul statural trebuie să fie 2,5 DS sau mai mare
- b. Deficitul statural între -2 și -2,5 DS și viteza de creștere în ultimul an cu 2 DS sub media vârstei sau viteza de creștere în ultimii 2 ani cu 1,5 DS sub media vârstei.
- c. La copiii cu deficit GH dobândit post iradiere sau postoperator creșterea 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 secreției GH (insulina, arginina hidroclohid/arginină hidroclohid-GHRH, clonidina, glucagon-propranolol, L-DOPA-propranolol) sau 1 test negativ și o valoare a IGF I în ser mai mică decât limita de jos a normalului pentru vârstă.
- f. La pacienții de vârstă 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 și are aceeași indicație de principiu dacă:

- a. au statură mai mică sau egală -3 DS față de talia medie normală pentru vârstă și sex;
- b. statura mai mică de 1,5 DS față de talia medie parentală exprimată în DS
- c. au VO normală sau întârziată față de vârsta cronologică
- d. au IGF 1 normal sau mai mic pentru vârstă
- e. fără istoric de boli cronice, cu status nutrițional normal, la care au fost excluse alte cauze de faliment al creșterii

**Sindromul Russell Silver** este considerat o deficiență de STH cu trăsături particulare și are aceeași indicație de principiu.

#### **Această indicație se codifică 251**

I.1.2. Terapia cu rhGH (somatropin) este recomandabilă de asemenea **copiilor cu sindrom Turner și sindrom Noonan** (TS și TN). Următoarele aserțiuni merită luate în considerație în scopul maximizării beneficiului terapeutic:

- a. diagnosticul și tratamentul la vârstă cât mai mică (nu înainte de 3 ani de vârstă, totuși)
- b. introducerea la o vârstă adecvată a terapiei cu hormoni sexuali.

#### **Această indicație se codifică 865**

I.1.3. Terapia cu rhGH (somatropin) este recomandabilă la copiii cu **insuficiență renală cronică** cu condiția să aibă:

- a. talie  $\leq -2$  DS
- b. viteza de creștere mai mică de -2 DS/an
- c. status nutrițional optim
- d. anomalii metabolice minimizate, filtratul glomerular peste 25 ml/min la nedializați
- e. terapie steroidă redusă la minim.

În timpul terapiei este obligatoriu:

- a. Asigurarea unui aport caloric adecvat și 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 față de limita superioară pentru vârstă, PTH  $< 800$  pg/ml pentru IRC std 5 și PTH  $< 400$  pg/ml pentru IRC std 2 - 4)
- e. Administrare de derivați de vit. D

#### **Această indicație se codifică 251**

I.1.4. Terapia cu rhGH (somatropin) la **copiii mici pentru vârsta gestațională (SGA, MVG)** este indicată și este parte a acestui ghid. Terapia se administrează la copiii care:

- a. Au greutatea la naștere sub 2 SD sau lungimea sub 2 SD raportat la valorile normale corespunzătoare vârstei gestaționale
- b. Au la 4 ani o statură  $\leq -2,5$  DS
- c. Au vârsta osoasă normală/măi mică decât vârsta

d. Au IGF I mai mic sau normal pentru vârstă

### **Această indicație se codifică 261**

#### **I.1.5. Considerații 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 greutateii și lungimii la naștere în funcție de vârsta gestațională vor fi apreciate conform tabelului anexat

e. DS talie medie parentală =  $[(DS \text{ talie mamă} + DS \text{ talie tată}) / 2] \times 0,72$

#### **I.2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea 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 I.1)\*\*.

e. biochimie generală: hemogramă, glicemie, transaminaze, uree, creatinină\*

f. dozări hormonale: explorarea funcției tiroidiene\*; atunci când contextul clinic o impune evaluarea funcției suprarenale sau gonadice\*.

g. imagistică computer-tomografică sau RMN a regiunii hipotalamo-hipofizare, epifizare, cerebrale\*\* (la pacienții de la punctul I.1).

h. în funcție de categoria de pacienți eligibili se mai recomandă: teste genetice, cariotip, filtrat glomerular\*, documentarea excluderii altei cauze de hipostatură (a se vedea fișa de inițiere).

### **II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL DE TRATAMENT CU SOMATROPINUM LA COPIII CU DEFICIENȚĂ STATURALĂ**

Deficiența staturală produce invaliditate permanentă dacă nu este tratată. În această situație "prioritizarea" este inacceptabilă din punct de vedere etic, după normele europene. În cazuri de forță, pacienții cu deficiență 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 deviații standard sub media vârstei).

### **III. SCHEMA TERAPEUTICĂ CU rhGH A COPIILOR CU DEFICIENȚĂ STATURALĂ**

Terapia cu rhGH (somatropin) trebuie inițiată și monitorizată, în toate circumstanțele, de către un endocrinolog cu expertiză în terapia cu GH la copii.

Se administrează somatropină biosintetică în injecții subcutanate zilnice în dozele recomandate pentru fiecare tip de afecțiune - în medie 25 - 75 mcg/kg corp/zi până la terminarea creșterii (a se vedea mai jos paragraful IV.3. "situații de oprire definitivă a tratamentului") sau apariția efectelor adverse serioase (vezi prospectele). Administrarea preparatelor de somatropină biosimilare se face după scheme asemănătoare.

### **IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA COPIILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU rhGH (SOMATROPINUM)**

IV.1. Evaluarea și reevaluarea pacienților se face de către un medic specialist dintr-o clinică universitară de Endocrinologie sau cu compartiment de endocrinologie cu experiență în terapia cu GH (București, Craiova, Constanța, Iași, Tg. Mureș, Cluj, Timișoara) numit evaluator.

Se apreciază la interval de 6 luni următorii parametri:

a. auxologici

b. de laborator (hemogramă, biochimie, IGF1, funcție tiroidiană și dacă este cazul adrenală, gonadică, evaluarea metabolismului glucidic anual în nanismele GH suficiente);

c. clinic (efecte adverse).

Problemele persistente și necorectabile de aderență la tratament trebuie considerate parte a procesului de reevaluare.

IV.2. Criterii de apreciere a eficienței terapiei:

În cursul primului an de tratament:

- în GHD un câștig DS talie de cel puțin 0,5
- în nanismele GH suficiente un câștig în DS talie de cel puțin 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 față de pacienții la care se declanșează spontan pubertatea (la vârsta normală) în timpul tratamentului cu somatropin

- se recomandă reevaluarea pacientului și ajustarea dozelor în funcție de rezultat

IV.3. Situații de oprire definitivă a tratamentului pentru promovarea creșterii:

- Vârsta osoasă 14 ani la fete și 15,5 ani la băieți sau
- Viteza de creștere sub 2,5 cm pe an sau
- Refuzul părinților, al susținătorilor legali sau al copilului peste 12 ani

### **Prescriptori:**

medici endocrinologi și/sau medici nefrologi (pentru I. 1.3 - insuficiența renală cronică) cu aprobarea comisiilor de la nivelul Caselor de Asigurări de Sănătate. Aceștia vor asigura supravegherea evoluției clinice a pacientului, a corectitudinii administrării și a complianței între evaluări.

## **#M6**

### **DCI: ACIDUM CLODRONICUM**

#### **I. INDICAȚII 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 și 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 crește, ceea ce depășește 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 prudență la pacienții cu insuficiență renală, se recomandă ca dozajul să fie redus după cum urmează:

Gradul de insuficiență renală	Clearance-ul creatininei ml/min	Doze
Ușoară	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 soluție perfuzabilă de glucoză 5%), perfuzie i.v. cel puțin 2 ore câteva zile consecutive până la normalizarea calcemiei (de obicei 5 zile, nu mai mult de 7 zile).

• la pacienții cu insuficiență renală, se recomandă ca dozajul să fie redus după cum urmează:

Gradul insuficienței renale	Clearance-ul creatininei ml/min	Micșorarea dozei, cu (%)
Ușoară	50 - 80	25
Moderată	12 - 50	25 - 50
Severă	< 12	50

### **III. CONTRAINDICAȚII:**

- Hipersensibilitatea cunoscută la bifosfonați
- Hipocalcemia
- Pacienți tratați cu bifosfonați la care s-a raportat osteonecroza

**IV. PRESCRIPTORI:** Inițierea se face de către medicii din specialitățile 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 desemnați.

## **#M5**

### **DCI: ACIDUM IBANDRONICUM**

#### **I. Indicații:**

- ACIDUM IBANDRONICUM COMPR. FILM. 50 mg.

Prevenția afectării osoase (fracturi patologice, complicații osoase care necesită radioterapie sau intervenții chirurgicale) la pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase.

- ACIDUM IBANDRONICUM conc. pt. sol. perf. 6 mg/6 ml.

Prevenția afectării osoase (fracturi patologice, complicații osoase care necesită radioterapie sau intervenții chirurgicale) la pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase.

Tratamentul hipercalcemiei induse de tumoră cu sau fără metastaze osoase.

#### **II. Doze și 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 trebuie să coreleze cu nivelul calciului plasmatic.

Administrarea se efectuează la intervale de 4 săptămâni.

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) se reduce doza la 2 mg/h în volum de 500 ml.

#### **III. Contraindicații:**

- Hipocalcemia;

- la pacienții tratați cu bisfosfonați la care s-a raportat osteonecroză (mai ales la nivelul maxilarelor).

## **#M6**

#### **IV. Prescriptori:**

Inițierea se face de către medicii din specialitățile 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 desemnați.

## ACIDUM PAMIDRONICUM

### A. ONCOLOGIE

#### I. Indicații:

*Metastaze osoase consecutive cancerului de sân.*

*Tratament de întreținere în hipercalcemia din cancerele refractare la terapia antineoplazică.*

*Mielomul multiplu.*

#### II. Doze și 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 pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min).*

#### III. Contraindicații:

*- Hipocalcemia;*

*- la pacienții tratați cu bisfosfonați la care s-a raportat osteonecroză (mai ales la nivelul maxilarelor).*

**IV. Prescriptori:** *medici din specialitatea oncologie medicală; hematologie.*

### B. OSTEOGENEZA IMPERFECTĂ

#### I. Definiția afecțiunii

*Osteogeneza imperfectă este o boală genetică care apare în statisticele mondiale cu o incidență de 2 cazuri la 20,000 de noi născuți vii.*

*În România nu există o statistică privind incidența acestei boli, dar din datele existente în Clinicile de Ortopedie numărul cazurilor noi pe an este în jur de 50. Poate corelația cu statisticile Clinicilor de Pediatrie să reflecte date mai apropiate de realitate.*

#### II. Stadializarea afecțiunii

*În literatură sunt descrise VIII tipuri de osteogeneză imperfectă, de diferite gravități, de la forme inaparente clinic la forme letale în mica copilărie. Aceste diferite tipuri au în comun o alterare a calității sau/și cantității de colagen de tip I, cu scăderea importantă a mineralizării osoase și predispoziție la fracturi multiple.*

**III. Tratamentul** *este complex și de preferință multidisciplinar (pediatru, ortoped, recuperator) și își propune:*

- să crească rezistența mecanică a oaselor,*
- să prevină apariția fracturilor,*
- să vindece fracturile existente și să corijeze diformitățile osoase,*
- să mențină mobilitatea.*

*Mijloacele terapeutice sunt:*

- fizioterapie, care își propune să întărească musculatura și să îmbunătățească mobilitatea, prin mijloace blânde, micșorând riscul de fractură;*
- ortezarea, cu atele, cârje etc. ca și modificarea mediului în care locuiește pacientul, pentru a-i asigura o cât mai mare autonomie;*
- bisfosfonați, care prin împiedicarea rezorbției osoase măresc masa osoasă și reduc incidența fracturilor;*
- chirurgia, care tratează fracturile și corectează diformitățile*

#### IV. Tratamentul cu Bisfosfonați

*Cel mai utilizat este Acidum Pamidronicum, în administrare ciclică*



**Criteria de includere:**

- dureri osoase necesitând administrarea regulată de antalgice,
- fracturi recurente și/sau tasări vertebrale
- diformități osoase severe,
- reducerea mobilității, utilizarea scaunului rulant,
- hipercalcemie semnificativă

**Criteria de excludere:**

- insuficiență renală,
- sarcină
- deficiență de vit. D - tratamentul poate fi utilizat numai după corectarea deficienței 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,
- adulți, 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 și șold, efectuată la începutul tratamentului și apoi anual,
- radiografie AP și Profil de coloană, efectuată la începutul tratamentului și apoi la 6 luni,
- evoluție clinică - dacă remiterea simptomatologiei nu se menține pe toată durata dintre ciclurile de administrare, se poate relua mai repede administrarea, la copii doza nedepășind 12 mg/zi/an.

**V. Prescriptori**

Medicul specialist ortoped inițiază tratamentul care poate fi continuat de către medicul de familie pe bază de scrisoare medicală, în doza și durata indicată de specialist.

**#M5****ACIDUM ZOLEDRONICUM****I. Indicații:**

Prevenirea manifestărilor osoase (fracturi patologice, compresie spinală, iradiere sau chirurgie osoasă sau hipercalcemie indusă de tumori) la pacienți cu tumori maligne avansate, cu implicare osoasă. Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori.

**II. Doze și 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 pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)

**III. Contraindicații:**

- Hipocalcemia;
- la pacienții tratați cu bisfosfonați la care s-a raportat osteonecroză (mai ales la nivelul maxilarelor).

**IV. Prescriptori:** medici din specialitatea oncologie medicală; hematologie**#M5****DCI: ACITRETINUM**

**I. Definiția afecțiunii:** afecțiuni 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 afecțiunii:** nu se aplică; diagnosticul este stabilit de medicul dermato-venerolog.

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

- a. Diagnostic de afecțiune cu modificarea keratinizării autentificat de medic dermato-venerolog
- b. Pentru femei la vârsta fertilă: semnarea consimțământului informat (vezi [anexa](#))
- c. Nu vor fi incluse femeile însărcinate sau care alăptează

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

- a. Pentru adulți doza de inițiere este de 30 - 75 mg/zi conform cu decizia medicului dermato-venerolog pentru 1 lună apoi doză de întreținere de 10 - 50 mg/zi pentru 2 luni
- b. Pentru copii doza de inițiere este maxim 35 mg/zi
- c. Curele se pot repeta la solicitarea medicului dermato-venerolog

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

- a. Monitorizarea clinică și paraclinică a tratamentului se realizează: la inițierea tratamentului, la o lună de la inițiere, la 3 luni de la inițiere și apoi trimestrial
- b. Monitorizarea clinică urmărește suprafața leziunilor, indurarea leziunilor și descuamarea leziunilor; pentru copii se va monitoriza creșterea osoasă; se monitorizează și semnele și simptomele hipervitaminozei A
- c. Monitorizarea paraclinică urmărește: funcția hepatică (TGO, TGP), colesterolul plasmatic, trigliceridele plasmatic, pentru copii se va monitoriza creșterea osoasă (radiografii osoase)

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

- Apariția de reacții adverse
- Pacient non-responder după 3 luni de la inițierea tratamentului
- Pacient non-compliant - neprezentare la vizitele de monitorizare

**VII. Reluare tratament** (condiții) - nu este cazul; curele se pot repeta cu avizul medicului dermato-venerolog

**VIII. Prescriptori:** medicul de specialitate dermatologie/venerologie

## #M6

**DCI: ATOMOXETINUM**

**I. Definiția afecțiunii**

Tulburări hiperkinetice și de deficit atențional sunt un sindrom distinct de tulburări psihice cu debut înainte de 5 ani, cu durată îndelungată, ce afectează predominant sexul masculin. Afectarea atenției și hiperactivitatea sunt excesive pentru vârstă. Afectarea atenției include dificultăți de concentrare, dispersia atenției, întreruperea prematură a activităților și trecerea către altele. Se împletește cu hiperactivitatea, mișcarea excesivă, incapacitatea de control în situații structurate, dezinhibiție, impulsivitate, dificultăți școlare.

**II. Stadializarea afecțiunii**

Debut timpuriu cu evoluție relativ constantă de-a lungul copilăriei, o oarecare tendință de diminuare a hiperactivității după adolescență cu menținerea frecventă a tulburărilor de atenție în perioada de adult. Se pot adăuga tulburarea de opoziție, tulburări de adaptare școlară, tulburări de conduită.

**III. Criterii de includere**

Criterii ICD-10, chestionare psihologice.

**IV. Tratament**

**Indicație:** copii cu vârsta peste 6 ani și adolescenți până la 18 ani, tinerii de la 18 la 26 de ani dacă sunt elevi, ucenici sau studenți, dacă nu realizează venituri.

**Perioada de tratament** este stabilită de medicul curant în funcție de evoluția simptomatologiei. Atomoxetinum - forme farmaceutice orale în doze de 0,8 - 1,2 mg/kg/zi. Inițierea se face cu doza de 0,5

mg/kg/zi timp de 7 zile. Evaluarea terapiei se face după o săptămână. Se crește doza până se ajunge la 0,8 - 1,2 mg/kg/zi.

*Doza se individualizează în funcție de respondența terapeutică.*

*La inițierea/continuarea terapiei cu atomoxetinum, avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru 3/6 luni de tratament. Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu atomoxetinum sau lipsa de complianță a pacienților la terapie, va transmite imediat Comisiei casei de asigurări de sănătate decizia de întrerupere a terapiei și/sau solicitarea de înlocuire a preparatului.*

#### **V. Monitorizarea tratamentului**

*Parametrii care se evaluează*

- Starea clinică inclusiv evaluare cardiovasculară
- Eficiența terapeutică
- Evoluția stării somatice

#### **VI. Criterii de excludere**

- Non-respondență la preparat;
- Intoleranța la preparat (hipersensibilitate, reacții adverse);
- Non-complianța terapeutică;

*Înlocuirea preparatului se poate face cu metilfenidat. Schimbarea preparatului va fi efectuată de medicul curant care dispensarizează pacientul în funcție de răspunsul la tratament, reacții adverse.*

#### **VII. Reluarea tratamentului**

*Medicamentul se reia după perioade de întrerupere a medicației (în situații de agravare a simptomatologiei, și de accentuare a dificultăților de adaptare socială).*

#### **VIII. Prescriptori**

*Medicii din specialitățile psihiatrie, psihiatrie pediatrică/neuropsihiatrie infantilă*

*Medicii din specialitățile neurologie și neurologie pediatrică pentru formele simptomatice a ADHD cu comorbidități neurologice evidente, pentru o perioadă de 3 luni, după care, pentru evitarea comorbidităților psihiatrice este necesară reevaluarea diagnosticului și tratamentului în colaborare cu un medic din specialitățile psihiatrie sau psihiatrie/neuropsihiatrie pediatrică.*

*Tratamentul poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și avizul casei de asigurări de sănătate.*

### **#M6**

#### **DCI: METHYLFENIDATUM**

#### **I. Definiția afecțiunii**

*Tulburările hiperkinetice și de deficit atențional sunt un sindrom distinct de tulburări psihice cu debut înainte de 5 ani, cu durată îndelungată, ce afectează predominant sexul masculin. Afectarea atenției și hiperactivitatea sunt excesive pentru vârstă. Afectarea atenției include dificultăți de concentrare, dispersia atenției, întreruperea prematură a activităților și trecerea către altele. Se împletește cu hiperactivitatea, mișcarea excesivă, incapacitatea de control în situații structurate, dezinhibiție, impulsivitate, dificultăți școlare.*

#### **II. Stadializarea afecțiunii**

*Debut timpuriu cu evoluție relativ constantă de-a lungul copilăriei, o oarecare tendință de diminuare a hiperactivității după adolescență cu menținerea frecventă a tulburărilor de atenție în perioada de adult. Se pot adăuga tulburarea de opoziție, tulburări de adaptare școlară, tulburări de conduită.*

#### **III. Criterii de includere**

*Criterii ICD-10, chestionare psihologice.*

#### **IV. Tratament**

**Indicație:** copii cu vârsta peste 6 ani și adolescenți până la 18 ani, tinerii de la 18 la 26 de ani dacă sunt elevi, ucenici sau studenți, dacă nu realizează venituri.

**Perioada de tratament** este stabilită de medicul curant în funcție de evoluția simptomatologiei.

Metilfenidatum - forme farmaceutice cu eliberare prelungită în doze de 1,5 - 2 mg/kg/zi. Inițierea se face cu doza minimă de 18 mg. Evaluarea terapiei se face după o săptămână. Creșterea dozei se face cu 18 mg. Doza se individualizează în funcție de răspunsul terapeutic.

Metilfenidatum - forme farmaceutice cu eliberare modificată. Inițierea se face cu doza minimă de 10 mg. Evaluarea terapiei se face după o săptămână. Creșterea dozei se face cu 10 mg. Doza se individualizează în funcție de răspunsul terapeutic.

La inițierea/continuarea terapiei cu metilfenidatum, avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru **3/6 luni** de tratament. Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu metilfenidatum sau lipsa de complianță a pacienților la terapie, va transmite imediat Comisiei casei de asigurări de sănătate decizia de întrerupere a terapiei și/sau solicitarea de înlocuire a preparatului.

#### **V. Monitorizarea tratamentului**

Parametrii care se evaluează:

Starea clinică;

Eficiență terapeutică;

Evoluția stării somatice.

#### **VI. Criterii de excludere:**

Non-răspuns la preparat;

Intoleranța la preparat (hipersensibilitate, reacții adverse);

Non-complianță terapeutică;

Înlocuirea preparatului se poate face cu atomoxetina. Schimbarea preparatului va fi efectuată de medicul curant care dispensează pacientul în funcție de răspunsul la tratament, reacții adverse.

#### **VII. Reluarea tratamentului**

Medicamentul se reia după perioade de pauză terapeutică, în situații de agravarea simptomatologiei, la accentuarea dificultăților de adaptare socială.

#### **VIII. Prescriptori**

Medicii din specialitățile psihiatrie, psihiatrie pediatrică/neuropsihiatrie infantilă.

Medicii din specialitățile neurologie și neurologie pediatrică pentru formele simptomatice a ADHD cu comorbidități neurologice evidente, pentru o perioadă de 3 luni, după care, pentru evitarea comorbidităților psihiatrice este necesară reevaluarea diagnosticului și tratamentului în colaborare cu un medic din specialitățile psihiatrie sau psihiatrie/neuropsihiatrie pediatrică.

Tratamentul poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și avizul casei de asigurări de sănătate.

### **#M6**

#### **DCI: ROTIGOTINUM**

#### **Indicații**

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

#### **Doze și mod de administrare**

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

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

### **Dozaj**

Recomandările privitoare la dozaj se referă la doza nominală.

Dozajul la pacienții cu boală Parkinson în stadiu incipient:

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

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

Doza maximă este de 8 mg/24 ore.

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

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

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

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

La inițierea/continuarea terapiei avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru **6 luni** de tratament. Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratament sau lipsa de complianță a pacienților la terapie, va transmite Comisiei casei de asigurări de sănătate solicitarea de întrerupere și/sau înlocuire a preparatului.

### **Prescriptori**

Inițierea tratamentului se va face de către medicii neurologi iar continuarea se poate face și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și 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 privește incidența, aceasta este în continuă creștere din cauza tendinței marcate de îmbătrânire a populației. La nivel mondial se estimează că circa 33% dintre cancerul nou depistat sunt reprezentate de cancerul de prostată, cu o creștere medie estimată a incidenței de aproximativ 2% pe an, până în anul 2015. Cancerul de prostată este responsabil de circa 9% din totalul deceselor specifice prin afecțiuni 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 pacienții pot beneficia de terapii cu intenție curativă precum prostatectomia radicală sau radioterapia. Consecințele acestor abordări diagnostice și terapeutice sunt:

- scăderea vârstei medii a pacienților în momentul stabilirii diagnosticului de la 70 de ani în 1986 la 62 de ani în 2004.
- reducerea incidenței metastazelor în momentul diagnosticului de la 26% în 1986 la 3% în 2004.
- reducerea ratei mortalității specifice.

Tabloul clinic al pacienților cu cancer de prostată în momentul prezentării la medic poate cuprinde: PSA crescut, nodul(i) prostatici duri la tușeul rectal, simptome sugestive pentru infecție de tract urinar, obstrucție vezicală, disfuncție erectilă, simptomatologie sugestivă pentru diseminări metastatice (dureri osoase, dureri lombare joase, edeme gambiere).

Algoritmul de diagnostic al cancerului de prostată presupune:

- tușeu rectal
- dozarea nivelului seric al PSA

- ultrasonografie transrectală  
- biopsie în vederea stabilirii diagnosticului histopatologic de certitudine și a scorului Gleason (cu excepția pacienților vârstnici/a celor care refuză această manevră de diagnostic)

Stadializarea și evaluarea gradului de risc al pacienților diagnosticați cu cancer de prostată sunt obligatorii anterior stabilirii conduitei terapeutice (vezi punctele I.2.A. și I.3.A.).

În mod tradițional, analogii LHRH - inclusiv acetatul de leuprorelină - au fost utilizați în terapia cancerului de prostată metastatic (N+ sau/și M+) precum și în stadiile avansate local (T3 și T4). Recomandările terapeutice actuale s-au extins la toate stadiile cu risc crescut D'Amico de recidivă (T3-4 sau scor Gleason biptic > 7 sau PSA seric > 20 ng/ml), precum și la cele cu risc intermediar de recidivă, în prezența a cel puțin 2 factori de risc dintre: PSA între 10 și 20 ng/ml, scor Gleason biptic 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 acționează prin activare hipofizară cu creșterea inițială a nivelurilor de LH și FSH ce determină stimularea testiculară ("flare-up" testosteronic) urmată de fenomene de "downregulation" a receptorilor specifici hipofizari, cu reducerea nivelelor de LH și FSH și inhibiție testiculară.

În cancerul de prostată local avansat, Acetatul de leuprorelină are eficacitate comparabilă cu terapii tradiționale precum orhiectomia sau dietilstilbestrolul, în condițiile unui profil de siguranță și tolerabilitate net superioare acestora, prin evitarea impactului psihologic negativ al orhiectomiei sau a efectelor secundare cardiovasculare importante ale dietilstilbestrolului.

Inițierea precoce a terapiei hormonale cu Acetatul de leuprorelină la pacienții cu cancer de prostată avansat ameliorează semnificativ și durabil (până la 10 ani) intervalul liber până la progresia bolii și conferă un avantaj statistic semnificativ de supraviețuire (specifică și globală).

Terapia neoadjuvantă de deprivare androgenică cu Acetatul de leuprorelină asociată prostatectomiei radicale determină reducerea volumului prostatic la până la 50% dintre pacienți și poate contribui la scăderea valorilor serice ale PSA.

Terapia neoadjuvantă cu Acetatul de leuprorelină asociată radioterapiei este benefică pentru pacienții cu cancer de prostată local avansat cu risc intermediar/crescut, determinând scăderea riscului de recurență locoregională și biochimică, prelungirea intervalului de progresie liber de boală precum și reducerea mortalității specifice.

Acetatul de leuprorelină este disponibil în trei forme de prezentare: lunară, trimestrială sau semestrială. Administrarea trimestrială sau semestrială crește complianța la terapie a pacienților prin reducerea numărului de injecții precum și a numărului de vizite medicale, ca urmare a sincronizării acestora cu ritmul recomandat al controalelor medicale periodice.

Studii clinice randomizate comparative și meta-analize demonstrează că Acetatul de leuprorelină are eficacitate și profil de siguranță echivalente cu alți analogi LHRH.

## **B. CANCER MAMAR**

Acetatul de leuprorelină este un agonist LHRH (GnRH) care acționează prin activare hipofizară cu creșterea inițială a nivelurilor de LH și FSH ce determină stimularea ovariană ("flare-up" estrogenic) urmată de fenomene de "downregulation" a receptorilor, cu reducerea nivelelor de LH și FSH și inhibiție ovariană.

În cancerul mamar hormonosensibil la pacientele pre- și perimenopauzale, Acetatul de leuprorelină este (alături de tamoxifen) opțiunea terapeutică standard. Date recente evidențiază o prelungire a duratei recomandate a terapiei hormonale de la 2 ani la 5 ani. Acetatul de leuprorelină reprezintă o terapie adjuvantă eficientă, ce poate oferi un avantaj de supraviețuire și are un profil de siguranță și tolerabilitate superioare polichimioterapiei CMF. Aceste considerente legate de calitatea vieții raportată la beneficiile terapeutice sunt deosebit de importante în alegerea dintre ablația ovariană cu analogi LHRH și polichimioterapie.

### **I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN PROTOCOLUL de TRATAMENT cu ACETAT DE LEUPRORELINĂ**

#### **I. 1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină în cancerul de prostată**

1. pacienți cu cancer de prostată hormonosensibil cu indicație de terapie de privare androgenică primară (vezi mai jos) și care nu acceptă castrarea chirurgicală sau la care aceasta este contraindicată
2. pacienți cu cancer de prostată hormonosensibil în stadiu metastatic simptomatic, pentru ameliorarea simptomatologiei (terapie paleativă)
3. pacienți cu cancer de prostată hormonosensibil în stadii local avansate, ca terapie neoadjuvantă/adjuvantă radioterapiei convenționale
4. pacienți cu cancer de prostată localizat și volum prostatic  $> 50 \text{ cm}^3$ , ca terapie neoadjuvantă brahiterapiei (sau altei forme de terapie minim invazivă)
5. pacienți cu cancer de prostată localizat cu risc intermediar sau crescut, ca terapie neo- și/sau adjuvantă radioterapiei convenționale și/sau brahiterapiei.
6. ca tratament adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienții cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii (de exemplu pN+).
7. recidiva biochimică, în faza hormonosensibilă, după iradiere +/- prostatectomie

### **I.2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu acetat de leuprorelină la pacienții 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: Rezonanță magnetică multiparametrică prostatică sau ecografie transrectală (pentru stadializare); Radiografie toracică

### **I.3. Evaluări complementare pentru inițierea tratamentului cu acetat de leuprorelină la pacienții 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 existenței unei suspiciuni clinice de metastaze osoase sau dacă tumora este T3-4 sau slab diferențiată (scor Gleason  $> 7$ ) sau PSA  $> 20 \text{ ng/l}$

## **II. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENȚILOR ÎN TRATAMENT CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ**

Terapia cu acetat de leuprorelină se prescrie pacienților care îndeplinesc criteriile de includere expuse la punctul I.1.

### **SCHEME TERAPEUTICE RECOMANDATE PENTRU PACIENȚII 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 funcție de produsul medicamentos).

**1. Terapie de privare androgenică primară la pacienții cu cancer de prostată hormonosensibil în stadii avansate:**

**acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, 18 - 36 luni.**

**2. Terapie paleativă la pacienții 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 funcție de evoluția simptomatologiei și nivelul calității vieții, care trebuie să fie superioară sub tratament comparativ cu lipsa acestuia. Obținerea unui nivel seric de castrare (testosteron  $< 50 \text{ ng/ml}$ ) poate constitui un criteriu de întrerupere a terapiei cu acetat de leuprorelină (sau alți analogi de LHRH)**

3. **Terapie neoadjuvantă 2 - 4 luni/concomitentă (+ 2 luni) iradierii pentru:**

3.a. *pacienți 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" (formațiune tumorală mare/> 50% biopsii pozitive):*

**acetat de leuprorelină, lunar, trimestrial sau semestrial timp de 2 - 9 luni anterior radioterapiei/brahiterapiei și continuat timp de 4 luni după inițierea acesteia**

3.b. *pacienți 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 și continuat timp de 18 - 36 luni după inițierea acesteia**

3.c. *pacienți cu cancer de prostată cu risc D'Amico scăzut (T1-2a-b și PSA < 10 ng/ml și scor Gleason < 7) și volum prostatic > 50 cm<sup>3</sup>, ca terapie neoadjuvantă, anterior brahiterapiei (BT) sau radioterapiei externe (RTE):*

**acetat de leuprorelină, lunar, trimestrial sau semestrial inițiat cu circa 4 luni (2 - 6 luni) anterior BT sau RTE.**

4. *Pacienți cu cancer de prostată cu risc crescut (Scor Gleason 8 - 10 sau T3-, ca terapie adjuvantă radioterapiei convenționale și/sau brahiterapiei:*

**acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, timp de 2 - 3 luni anterior radioterapiei și continuat timp de minim 6 luni după inițierea acesteia (maxim 3 ani).**

5. *Pacienți pN+ sau cu risc mare de recurență 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 funcție de simptomatologia, calitatea vieții 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.*

*Deși 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 inițiat simultan cu acetatul de leuprorelină și continuat pe o perioadă de 2 - 4 săptămâni - pentru prevenirea efectelor de tip "flare up" testosteronic*

B. *antiandrogen inițiat simultan cu acetatul de leuprorelină și continuat pe o perioadă de minimum 6 luni - recomandat pentru pacienții cu boală metastatică.*

### **III. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN TRATAMENT CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ**

*Reevaluările pentru monitorizarea pacienților 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 PACIENȚILOR CU CANCER DE PROSTATĂ**

A. *Pacienți care au contraindicații pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină: hipersensibilitate cunoscută la acetatul de leuprorelină, la nonapeptide similare sau la oricare dintre excipienți*



**B. Pacienți cu cancer de prostată metastatic și 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:** inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

## **B. ENDOMETRIOZA/LEIOMIOMATOZA UTERINĂ**

### **CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC ȘI 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 și corelându-se într-o manieră foarte strânsă cu simptomele de dismenoree.

Prevalența 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 și confirmarea prin examen histopatologic.

Terapia endometriozei este inițiată frecvent pe criterii clinice și/sau teste non-invazive (examen clinic, ultrasonografie) și 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) și/sau medicale: antiinflamatorii nesteroidiene, contraceptive orale, progestative, norethindone, dispozitive intrauterine cu eliberare de levonogesterel, Depo-provera, agoniști ai GnRH (LHRH), danazol.

Acetatul de leuprorelină este un agonist GnRH care acționează prin activare hipofizară cu creșterea inițială a nivelurilor de LH și FSH ce determină stimularea ovariană ("flare-up" estrogenic) urmată de fenomene de "downregulation" a receptorilor, cu reducerea nivelelor de LH și FSH și inhibiție ovariană. De asemenea, există dovezi privitoare la mecanisme de acțiune complementare precum stimularea apoptozei și reducerea proliferării celulare mediate de citokinele proinflamatorii (IL-1B și VEGF).

Acetatul de leuprorelină este o medicație eficientă și bine tolerată în terapia endometriozei, beneficiile constând în ameliorarea simptomatologiei dureroase precum și în reducerea dimensiunilor lezionale. Durata recomandată a terapiei este de maximum 6 luni.

Există experiență clinică privitoare la administrarea acetatului de leuprorelină pe termen lung (peste 6 luni) în asociere cu terapie de "add-back" (progesteron sau combinații 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 și în prevenirea demineralizărilor osoase secundare terapiei de lungă durată cu agoniști GnRH.

De asemenea, dovezi clinice recente susțin administrarea acetatului de leuprorelină pentru terapia infertilității asociate endometriozei. Studii clinice atestă că terapia cu acetat de leuprorelină pe o perioadă de 3 - 6 luni anterior fertilizării in vitro crește 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 afecțiune tumorală benignă.

Simptomatologia clinică este extrem de asemănătoare cu cea a endometriozei: dureri pelviene/senzație de presiune intrapelvică, dismenoree, menometroragie, disfuncția organelor reproducătoare precum și 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 acțiune sugerat constă în inhibiția de către acetatul de leuprorelină a căilor de semnalizare mediate de estradiol și 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 și lezional, ameliorarea valorilor serice ale hemoglobinei și hematocritului precum și reducerea semnificativă a simptomatologiei dureroase pelviene.

## **I. CRITERII DE INCLUDERE A PACIENȚILOR ÎN PROTOCOLUL PENTRU TRATAMENTUL CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ**

### **1. Categoriile de paciente eligibile pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină**

A. Paciente cu diagnostic/suspiciune clinică de endometrioză care nu acceptă intervenția chirurgicală sau la care aceasta este contraindicată, pentru ameliorarea simptomatologiei

B. Paciente cu diagnostic/suspiciune clinică de endometrioză ca terapie adjuvantă pre- și/sau postoperatorie

C. Paciente cu infertilitate secundară endometriozei, anterior fertilizării in vitro

D. Paciente cu diagnostic de leiomiomatoză uterină, ca terapie adjuvantă anterior intervenției chirurgicale (miomectomie/histerectomie)

E. Paciente perimenopauzale cu diagnostic de leiomiomatoză uterină și care nu acceptă intervenția chirurgicală sau la care intervenția chirurgicală este contraindicată, pentru ameliorarea simptomatologiei

### **2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu acetat de leuprorelină**

A. Anamneză completă (inclusiv cu istoricul menstrelor)

B. Examen fizic complet

C. Ultrasonografie pelviană

D. Examine de laborator: hemoleucogramă, VSH, sumar de urină, culturi endocervicale (gonococ, chlamidii)

E. Test de sarcină

F. Prezența leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic, (protocol operator) și/sau histopatologic

### **3. Evaluări complementare pentru inițierea 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 investigații 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 combinații 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.

Deși 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 inițierea terapiei cu acetat de leuprorelină, avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru **3/6 luni** de tratament. Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu acetat de leuprorelină sau lipsa de complianță a pacienților la terapie, va transmite imediat Comisiei casei de asigurări de sănătate decizia de întrerupere a terapiei.

### **III. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII 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/sensibilității pelviene, a dispareuniei severe precum și a indurației pelviene. Sensibilitatea și indurația 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 și 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 densității minerale osoase lombare la un interval de până la 12 luni de la inițierea terapiei.

### **IV. CRITERIILE DE EXCLUDERE DE LA TRATAMENTUL CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ ALE PACIENTELOR CU ENDOMETRIOZĂ/LEIOMIOMATOZĂ UTERINĂ**

#### **A. Paciente care au contraindicații pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină:**

- 1) hipersensibilitate cunoscută la acetatul de leuprorelină, la nonapeptide similare sau la oricare dintre excipienți
- 2) femei gravide sau care intenționează să rămână gravide în timpul acestui tratament
- 3) paciente cu sângerare vaginală nedagnosticată

#### **B. Acetatul de leuprorelină trebuie administrat cu precauție la femeile care alăptează.**

**V. PRESCRIPTORI:** Medici din specialitatea obstetrică ginecologie

## **#M6**

**DCI: GOSERELINUM**

### **A. ONCOLOGIE**

#### **A. Definiția afecțiunii:**

- 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 și Goserelin implant 10,8 mg)

#### **B. Stadializarea afecțiunii:**

- Cancer de sân în stadiu avansat (Stadiile III și IV) (Goserelin implant, 3,6 mg)
- Cancer de sân diagnosticat în stadiu precoce (Stadiul I și 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 pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;*
  - *Adjuvant înainte de radioterapie la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;*
  - *Adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienții 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:** *bărbați*

**Parametrii clinico-paraclinici:** *cancer de prostată care răspunde la tratament hormonal.*

##### **Goserelin implant, 10,8 mg:**

- **Vârstă, sex:** *bărbați*
- **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 pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;*
  - *ca tratament adjuvant înainte de radioterapie la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;*
  - *ca tratament adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienții cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii.*

### **D. Tratament (doze, condițiile 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 puțin 2 ani sau 5 ani la pacientele cu risc crescut și/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 supraviețuire comparativ cu radioterapia izolată (Goserelin implant 10,8 mg).*

### **E. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

### **Parametrii clinico-paraclinici:**

#### **Cancerul de sân:**

- examen fizic,
- examene de laborator ale sângelui,
- imagistica (Rx, echo sau CT - acolo unde este necesar, în funcție de evoluția bolii)

#### **Cancerul de prostată:**

- monitorizarea PSA;
- creatinina, hemoglobina și monitorizarea funcției hepatice;
- scintigrafie osoasă, ultrasunete și radiografie pulmonară.

#### **Periodicitate:**

În cancerul de sân avansat: evaluarea răspunsului după primele 3 luni de tratament, apoi ori de câte ori este necesar, în funcție de evoluția 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 și contralaterală la fiecare 1 - 2 ani.

În cancerul de prostată fără metastaze la distanță (M0), urmărirea pacienților se face la fiecare 6 luni.

În cancerul de prostată cu metastaze la distanță (M1) urmărirea pacienților se face la fiecare 3 - 6 luni.

#### **F. Criterii de excludere din tratament:**

- **Reacții adverse:** nu este cazul, dar criteriu de excludere poate fi oricare dintre următoarele:

##### **Contraindicații pentru goserelin implant 3,6 mg:**

Hipersensibilitate la goserelin, la alți analogi LHRH sau la oricare dintre excipienți.

Sarcină

Utilizarea goserelin în timpul alăptării nu este recomandată

Goserelin nu este indicat la copii

##### **Contraindicații pentru goserelin implant 10,8 mg:**

Hipersensibilitate la goserelină, la alți analogi LHRH (cum sunt: goserelină, leuprorelină, triptorelină, buserelină) sau la oricare dintre excipienți.

**G. Prescriptori:** inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

## **B. ENDOMETRIOZA**

### **A. Definiția afecțiunii:**

- Endometrioză

### **B. Stadializarea afecțiunii:**

- Endometrioză stadiile I, II, III și IV

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

- vârstă, sex: femei diagnosticate cu endometrioză
- parametrii clinico-paraclinici: prezența leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic, (protocol operator) și/sau histopatologic

### **D. Tratament (doze, condițiile 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 și periodicitate)

- parametrii clinico-paraclinici:

- **clinic:** ameliorează simptomatologia, inclusiv durerea
- **paraclinic:** reduce dimensiunile și numărul leziunilor endometriale.
- **periodicitate:** evaluarea răspunsului după primele 3 luni de tratament, apoi ori de câte ori este necesar, în funcție de evoluția bolii.

### **Procedura de avizare a tratamentului endometriozei cu goserelinum**

La inițierea 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 apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu goserelinum sau lipsa de complianță a pacienților la terapie, va transmite imediat Comisiei casei de asigurări de sănătate decizia de întrerupere a terapiei.

### **E. Criterii de excludere din tratament:**

#### • **Contraindicații:**

Hipersensibilitate la goserelin, la alți analogi LHRH sau la oricare dintre excipienți.

- Sarcină.

- Utilizarea implantului cu Goserelin în timpul alăptării nu este recomandată.

• **Co-morbidități:** Curele de tratament nu trebuie repetate datorită riscului apariției demineralizării osoase. S-a dovedit că terapia de substituție hormonală, adițională (un preparat estrogenic și un progestativ, zilnic), la pacientele care primesc Goserelin pentru endometrioză, reduce demineralizarea osoasă, precum și simptomatologia vasomotorie.

Goserelin trebuie folosit cu precauție la femeile cu afecțiuni metabolice osoase

• Non-responder

• Non-compliant

**F. Reluare tratament (condiții)** - Curele de tratament nu trebuie repetate datorită riscului apariției demineralizării osoase.

**G. Prescriptori:** medici din specialitatea obstetrică-ginecologie

## **#M6**

### **DCI: TRIPTORELINUM**

#### **A. PUBERTATE PRECOCE**

**Pubertatea precoce** se definește prin apariția 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 băieți și/sau apariția pilozității puboaxilare P2 la ambele sexe.

Deși la o privire superficială instalarea precoce a pubertății nu pare a avea impacte majore asupra stării de sănătate, instalarea precoce a pubertății se asociază cu o talie finală adultă mică, cu un impact psihologic negativ asupra fetițelor menstruate la vârste mici și, se pare, cu un risc mai mare de dezvoltare a neoplasmului mamar.

Pubertatea precoce se însoțește de o accelerare a vitezei de creștere (caracteristică pubertară), dar de închiderea prematură a cartilajelor de creștere, astfel încât talia adultă finală va fi mai mică decât talia țintă genetic. O serie de studii observaționale au descris o talie medie de 152 cm în cazul fetelor și de 156 cm în cazul băieților cu pubertate precoce, ceea ce corespunde unei diferențe de înălțime față de media populațională de 10 cm în cazul sexului feminin și de 20 cm în cazul sexului masculin (Bar și colab. 1995, Kauli și colab., 1997).

**Pubertatea precoce adevărată** se definește ca fiind apariția semnelor de dezvoltare pubertară ca urmare a activării gonadostatului hipotalamic, cu creșterea eliberării pulsatile de GnRH ("gonadotropin releasing hormon") și consecutiv creșterea secreției de LH și FSH.

La sexul feminin cea mai frecventă este **pubertatea precoce adevărată idiopatică**, a cărei etiologie este necunoscută; în cazul băieților pubertatea precoce adevărată se datorează mai ales unor cauze tumorale hipotalamo-hipofizare.

*Tratamentul de elecție al pubertății precoce adevărate este cu superagoniști de GnRH, care determină scăderea eliberării pulsatile hipofizare de LH și FSH prin desensibilizarea receptorilor hipofizari pentru GnRH.*

*Tratamentul se adresează îndeosebi pubertății precoce adevărate idiopatice, dar și pubertății precoce adevărate secundare pseudopubertății precoce din sindroamele adrenogenitale congenitale. De asemenea se adresează și pubertății precoce datorate hamatomului de tuber cinereum (anomalie congenitală SNC), precum și pubertăților precoce determinate de cauze organice cerebrale, numai dacă după rezolvarea etiologică procesul de maturizare precoce persistă.*

*Eficiența tratamentului asupra vitezei de creștere, a maturizării osoase (apreciate prin radiografia de carp mână nondominantă) și asupra taliei finale este cu atât mai mare cu cât tratamentul este inițiat mai rapid.*

## **I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU TRIPTORELIN**

### **1. Categori de pacienți eligibili pentru tratamentul cu triptorelin**

*A. Pacientul prezintă diagnostic clinic și paraclinic de pubertate precoce adevărată idiopatică stabilit astfel:*

#### **1. Criterii clinice:**

- vârsta mai mică de 8 ani la sexul feminin și 9 ani la sexul masculin;
- pubertatea precoce idiopatică centrală cu debut de graniță (vârsta 8 - 9 ani la sexul feminin și respectiv 9 - 10 ani la sexul masculin) beneficiază de tratament dacă au vârsta osoasă  $\leq 12$  ani și talia adultă predictată  $< 2$  DS față de talia lor țintă genetic, cu avizul comisiei de experți;
- accelerarea vitezei de creștere ( $> 6$  cm/an) remarcată de părinți sau de medicul pediatru ori medicul de familie;
- progresia rapidă (în mai puțin de 6 luni) de la un stadiu pubertar la altul;
- apariția semnelor clinice de debut pubertar: telarha la sexul feminin/creșterea dimensiunilor testicuilor (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  $100 \mu\text{g}/\text{m}^2$  sc  $\geq 5 \pm 0,5$  mUI/ml, E2 la 24 ore de la administrarea triptorelin solubil  $\geq 70 \pm 10$  pg/ml)
- volum uterin apreciat prin ecografia utero-ovariană  $\geq 1,8$  ml și/sau identificarea ecografică a endometrului diferențiat;
- aspect al ovarelor la ecografia utero-ovariană sugestiv pentru debutul pubertar (ovare simetrice, volum mediu ovarian  $\geq 1,9$  ml și aspect multifolicular al ovarelor);
- dacă determinările serice hormonale bazale evidențiază **LH  $\geq 1$  mUI/ml și/sau estradiol  $\geq 30$  pg/ml\*** nu se mai impune efectuarea testului la triptorelin solubil (\* o valoare a estradiolului  $\geq 30$  pg/ml cu valori suprasate ale gonadotropilor sugerează pubertate precoce periferică care se va evalua suplimentar și care nu beneficiază per primam de terapie cu superagoniști de GnRH).

*N.B. Dintre criteriile paraclinice cea mai mare pondere diagnostică o are profilul hormonal.*

*B. Sunt excluși de la tratamentul cu triptorelin pacienții care prezintă pubertate precoce adevărată de cauză tumorală, înainte de rezolvarea etiologică sau pacienții cu pseudopubertate precoce; fac excepție pacienții care dezvoltă pubertate precoce adevărată secundar activității gonadice independente, caz în care se va asocia terapia cu triptorelin la terapia specifică a pseudopubertății precoce adevărate. De asemenea se exclud pacienții a căror vârstă osoasă depășește 12,5 - 13 ani la momentul diagnosticării.*

### **2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea 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 inițierea tratamentului cu triptorelin:**

- Biochimie generală: glicemie, transaminaze, uree, creatinină
- Dozări hormonale: explorarea funcției 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 PACIENȚII CU PUBERTATE PRECOCE ADEVĂRATĂ**

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de

A. Criterii clinice:

- vârstă - cu cât vârsta este mai mică și tratamentul este mai precoce, cu atât eficiența este mai mare, câștigul taliei finale fiind mai important;
- gradul de progresie a maturizării - se vor trata de elecție copiii care trec dintr-un stadiu pubertar în următorul în mai puțin de 3 luni;
- gradul dezvoltării pubertare Tanner;
- talia estimată - cu cât aceasta este mai redusă, indicația 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;
- diferențierea 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 pacienților 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 aparținătorii asupra eficacității, a reacțiilor adverse și a vizitelor periodice pentru administrarea și monitorizarea tratamentului. Tratamentul se inițiază și se controlează doar în centrele specializate în tratarea și monitorizarea acestei afecțiuni.

Preparatul se va administra intramuscular profund la intervale de 26 - 28 zile în dozele menționate în prospect (medicul evaluator va dispune manipularea dozelor nu doar în funcție de greutate, ci și de supresibilitatea axului gonadotrop-gonadal).

## **IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU TRIPTORELIN**

Evaluările și reevaluările pentru monitorizarea pacienților 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 și semne clinice controlate: încetinirea vitezei de



|\_| creștere, stagnarea sau chiar regresia semnelor pubertare

|?| Încetinirea procesului de maturizare osoasă

|\_|

|?| LH și estradiol/testosteron plasmatic bazale în limite prepubertare

|\_|

|?| Aspect involuat la ecografia utero-ovariană

|\_|

|?| Îmbunătățirea prognosticului de creștere

|\_|

#### **B. Criterii de control terapeutic satisfăcător:**

|?| Simptomatologie și semne clinice controlate

|\_|

|?| LH, FSH și estradiol/testosteron plasmatic bazale - valori prepubertare

|\_|

|?| Aspect involuat la ecografia utero-ovariană

|\_|

|?| Menținerea prognosticului de creștere nefavorabil

|\_|

#### **3. Criterii de ineficiență terapeutică (necesită reevaluarea frecvenței de administrare):**

|?| Simptomatologie evolutivă

|\_|

|?| Avansarea vârstei osoase

|\_|

|?| Valori ale FSH, LH și estradiol/testosteron plasmatic în limite pubertare

|\_|

|?| Prognostic de creștere nefavorabil

|\_|

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

a) La inițierea 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 eficacității și monitorizare și ciclul se repetă.

c) Dacă medicul evaluator constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu triptorelin sau lipsa de complianță 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 și la cunoștința medicilor care au continuat prescrierea, după caz.

**5. Evaluarea rezultatului terapeutic la 6 luni și 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 condițiile criteriilor de eficacitate terapeutică A sau B.**

## **V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU TRIPTORELIN AL PACIENȚILOR CU PUBERTATE PRECOCE (este suficient un singur criteriu)**

- Pacienți care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică A sau B;
- Apariția reacțiilor adverse severe sau a contraindicațiilor la tratamentul cu triptorelin documentate;
- Complanța scăzută la tratament și 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 evoluția rapidă spre sudarea cartilajelor de creștere cu pierderi semnificative ale taliei finale.*

### **Prescriptori**

*Inițierea tratamentului se face de către medicii din specialitatea endocrinologie; continuarea terapiei se poate face și de către medicul de familie, în dozele și durata indicată de specialist în scrisoarea medicală și avizul casei de asigurări de sănătate.*

## **B. ENDOMETRIOZA**

***Endometrioza** se definește prin prezența unui țesut asemănător endometrului (mucoasei uterine) în afara localizării sale normale, cel mai adesea în trompele uterine, ovare sau la nivelul țesuturilor pelvine.*

*Endometrioza afectează cu precădere femeile cu vârste între 25 și 40 ani și reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze ale infertilității (30 - 40% dintre pacientele cu endometrioză sunt sterile).*

*Endometrioza poate fi clasificată în funcție de severitate, în mai multe stadii (conform American Fertility Society AFS):*

*Stadiul I - Endometrioza minoră*

*Stadiul II - Endometrioza ușoară*

*Stadiul III - Endometrioza moderată*

*Stadiul IV - Endometrioza severă*

***Tratamentul medical** al endometriozei se poate realiza cu analogi agoniști de GnRH, de tipul triptorelinei, care determină stoparea eliberării pulsatile a FSH și LH prin desensibilizarea receptorilor hipofizari pentru GnRH și intrarea în repaus a țesutului endometrioic.*

### **I. Criterii de includere în tratamentul cu triptorelină**

*Criterii clinice*

*În timpul menstruației:*

- flux menstrual abundent (menoragie)
- menstruație care durează mai mult de 8 zile
- menstruație precoce (înainte de 11 ani)
- dismenoree (menstruație dureroasă) - durerea survine în general în a doua zi a menstruației, apoi se agravează în mod progresiv. Crampele menstruale pot începe înainte de menstruație, persistă mai multe zile și pot fi asociate cu dureri de spate sau cu dureri abdominale.

*Alte simptome survin mai rar și apar de obicei în **preajma ovulației** (uneori fără nici o legătură cu ciclul menstrual):*

- sângerări în afara menstruației
- dureri declanșate de schimbare poziției
- dureri alte membrilor inferioare sau la nivelul vezicii
- dureri în timpul actului sexual (dispareunie)
- probleme urinare

- (uneori) sânge în urină sau scaun

Apariția durerilor, repetabilitatea și caracterul lor progresiv sunt indicii ce pot duce spre diagnosticul de endometrioză.

#### **Criteria paraclinice**

Laparoscopie cu puncție biopsie - prezența leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic, (protocol operator) și/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 atență pregătire a injecției, 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 inițială a endometriozei și de evoluția sub tratament a manifestărilor sale clinice (funcționale și anatomice). În mod normal, endometrioza ar trebui tratată timp de cel puțin 4 luni și cel mult 6 luni. Nu este indicat să se înceapă un al doilea tratament cu triptorelin sau cu alți analogi GNRH.

#### **Procedura de avizare a tratamentului endometriozei cu triptorelină**

La inițierea 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 apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu triptorelină sau lipsa de complianță a pacienților 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**

#### **Indicație:**

**Cancer de prostată hormonodependent avansat local (echivalent stadiului T3 - T4) sau metastatic (echivalent stadiului M1).**

### **I. Criterii de includere în tratamentul cu triptorelină:**

#### **1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratament:**

- Pacientul prezintă diagnostic clinic și paraclinic de carcinom de prostată avansat local sau metastatic.

#### **2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru includerea pacienților 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 eficacității terapeutice**

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților din programul terapeutic cu triptorelină vor fi efectuate de un medic specialist oncologie medicală.

Perioadele de timp la care se face evaluarea: 1 an

#### **Criteria de eficacitate terapeutică:**

- ameliorarea simptomatologiei clinice;
- scăderea PSA-ului și 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 pacienților 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**

- Reacții adverse grave;
- Lipsa eficacității clinice și paraclinice.

### **V. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu se recomandă asocierea cu medicamente care cresc concentrația plasmatică a prolactinei, pentru că acestea reduc numărul de receptori GNRH din hipofiză.

### **VI. Reacții adverse în cancerul de prostată**

La începutul tratamentului

Simptome urinare, dureri osoase de origine metastatică, senzație de slăbiciune sau paretezii 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 reacții adverse (înroșirea feței cu senzație de căldură, scăderea libidoului, impotență sexuală) sunt legate de scăderea concentrațiilor plasmatice de testosteron ca urmare a acțiunii farmacologice a substanței active și sunt similare cu cele observate la alți 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 și aparatului reproducător. În cazul supradozajului este necesar tratament simptomatic.

**VIII. Medici prescriptori:** inițierea 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 desemnați.

## **#M6**

### **DCI: BUPROPIONUM**

- |                                   |                                       |
|-----------------------------------|---------------------------------------|
| <b>I. Forme farmaceutice:</b>     | Forme farmaceutice orale              |
| <b>II. Indicații:</b>             | Episod depresiv major                 |
| <b>III. Doze:</b>                 | 150 - 300 mg/zi                       |
| <b>IV. Criterii de includere:</b> | Diagnostic ICD 10                     |
| <b>V. Monitorizare:</b>           | Toleranță, eficacitate, comorbidități |

**VI. Evaluare:**

1 - 2 luni

**VII. Prescriptori:**

Inițiere: 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**

**INDICAȚII:**

**Stiripentol este indicat pentru utilizare concomitentă cu clobazam și valproat, ca terapie adjuvantă la pacienții cu sindrom Dravet ale căror convulsii nu sunt controlate adecvat cu clobazam și valproat.**

**1. Metodologia de includere în tratament cu Stiripentol:**

• Pacienții cu epilepsie mioclonică infantilă severă (EMIS, sindromul Dravet) ale căror convulsii nu sunt controlate adecvat cu clobazam și valproat.

**2. Metodologia de excludere din tratamentul cu Stiripentol:**

- Hipersensibilitate cunoscută la Stiripentol sau la oricare dintre excipienți.
- Istoric de psihoză, sub formă de episoade delirante
- Insuficiență hepatică și/sau renală

**3. Doze și mod de administrare:**

- Doza zilnică se poate administra divizată în 2 sau 3 prize.
- Inițierea 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 și valproat.
- Studiile clinice nu furnizează date care să susțină administrarea stiripentolului ca monoterapie în sindromul Dravet.
- Vârste de administrare: la copiii în vârstă de 3 ani și peste, diagnosticați 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 și riscurile potențiale. La această grupă de pacienți cu vârstă mai mică, tratamentul adjuvant cu stiripentol trebuie inițiat numai dacă diagnosticul de EMIS a fost confirmat clinic.
- Nu există suficiente date privind utilizarea stiripentol sub vârsta de 12 luni. La acești copii, administrarea de stiripentol se va face sub atenta supraveghere a medicului.
- Pacienți cu vârsta  $\geq$  18 ani: Nu au fost strânse date pe termen lung de la un număr suficient de adulți pentru a confirma menținerea efectului la această populație. Tratamentul trebuie continuat pe durata în care se observă eficacitatea acestuia.
- Capsula trebuie înghițită întregă, 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 și băuturi care conțin cafeină sau teofilină.

**4. Modificările dozei cauzate de reacțiile adverse**

- Hemograma trebuie evaluată o dată la 6 luni.
- Funcția 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 creșteri ale valorilor concentrațiilor plasmatice de aproximativ două până la trei ori pentru clobazam și, respectiv, de cinci ori pentru norclobazam

- Valproat: nu este necesară modificarea dozei de valproat când se adaugă stiripentol, exceptând rațiunile de siguranță clinică. În studiile pivot, în cazul apariției de reacții adverse gastro-intestinale precum scăderea apetitului alimentar, scădere ponderală, doza zilnică de valproat a fost redusă cu aproximativ 30% săptămânal.

- Se recomandă precauție când se combină stiripentolul cu alte substanțe care au un caracter inhibitor sau care induc una sau mai multe dintre enzimele: CYP1A2, CYP2C19 și CYP3A4

- La concentrații terapeutice, stiripentol inhibă semnificativ câteva izoenzime CYP450 (de exemplu, CYP2C19, CYP2D6 și CYP3A4): se pot anticipa interacțiuni farmacocinetice de origine metabolică cu alte medicamente, care pot duce la intensificarea efectelor farmacologice și la amplificarea reacțiilor adverse.

- Se va acționa cu precauție atunci când circumstanțele clinice impun asocierea cu substanțe metabolizate de CYP2C19 sau CYP3A4 datorită riscului crescut de apariție al reacțiilor adverse. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatiche sau a reacțiilor 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 apariție a reacțiilor adverse severe.

- Datele despre potențialul inhibitor asupra CYP1A2: nu este recomandată (avertisment și pentru alimente și produse nutritive cu conținut semnificativ de cafeină și teofilină).

- Deoarece stiripentol inhibă CYP2D6 in vitro, la concentrațiile plasmatiche care se obțin clinic, în cazul substanțelor 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 extremităților (inhibiția eliminării hepatice a alcaloizilor din secară cornută).

- Cisaprid, halofantrin, pimozid, chinidină, bepridil: Risc crescut de aritmii cardiace în special torsada vârfulor/pusee subite de aritmie.

- Imunosupresive (tacrolim, ciclosporină, sirolim): Concentrații sanguine crescute ale imunosupresivelor (prin diminuarea metabolizării hepatice).

- Statine (atorvastatin, simvastatin etc.): Risc crescut de reacții adverse dependente de doză, ca rabdomioliza (metabolizare hepatică diminuată a agentului de scădere a colesterolului).

- Asocieri care impun prudență

- Midazolam, triazolam, alprazolam: concentrații plasmatiche 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 concentrațiilor plasmatiche ale altor anticonvulsivante, atunci când sunt asociate cu stiripentol, cu posibilitatea de ajustare a dozelor.

- Topiramate: necesitatea modificării dozei de topiramate și a schemei de tratament, dacă acesta este administrat concomitent cu stiripentol.

- Levetiracetam: nu se anticipează interacțiuni farmacocinetice metabolice medicamentoase între stiripentol și levetiracetam

- Formula plicului are o concentrație  $C_{max}$  ușor mai mare decât cea pentru capsule, motiv pentru care formulele nu sunt bioechivalente. Se recomandă ca, dacă este necesară schimbarea formulărilor, 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 frecvenței convulsiilor clonice (sau tonico-clonice), comparativ cu perioada de referință.

- Se recomandă monitorizarea atentă a copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 3 ani, aflați în tratament cu stiripentol

## **7. Criterii de întrerupere a tratamentului:**

- Lipsa eficacității clinice

- Reacții adverse severe sau contraindicații

- Lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare

- În eventualitatea unor rezultate anormale ale hemogramei sau ale probelor funcționale hepatice, decizia clinică de a se continua administrarea sau de a se ajusta doza de stiripentol, concomitent cu

ajustarea dozelor de clobazam și valproat, trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărui pacient, luând în considerare beneficiile clinice și riscurile potențiale.

**8. Reluare tratament (condiții):** Urmând criteriile prezentului protocol

**9. Prescriptori:** Medici din specialitatea neurologie și neurologie pediatrică cu experiență în diagnosticul și controlul terapeutic al epilepsiei la sugari și copii

## #M7

### DCI: PASIREOTIDUM

#### **Indicația:**

Tratamentul pacienților adulți cu boală Cushing pentru care o intervenție chirurgicală nu constituie o opțiune terapeutică, sau la care intervenția chirurgicală a eșuat.

Boala Cushing este o afecțiune rară, caracterizată prin hiperkortizolism cronic, datorat unui adenom hipofizar corticotrop hipersecretant de ACTH (hormon adrenocorticotrop). Boala Cushing se asociază cu o scădere importantă a calității vieții pacienților, cu o morbiditate crescută (obezitate centrală, boală cardiovasculară și hipertensiune arterială, dislipidemie, rezistență la insulină, diabet zaharat, osteoporoză și risc crescut de fracturi osteoporotice etc.), precum și cu o mortalitate de patru ori mai mare comparativ cu populația normală.

#### **I. Criterii de includere în tratamentul cu Pasireotid:**

Pacienți adulți ( $\geq 18$  ani) cu boala Cushing activă, în oricare din următoarele situații:

- Persistența sau recidiva bolii după intervenția chirurgicală (hipofizectomie)
- Intervenția chirurgicală nu constituie o opțiune terapeutică.

#### **II. Boala Cushing activă este documentată prin:**

- Simptomatologia clinică specifică (redistribuire centripetă a adipozității, hipertensiune arterială, facies pletoric, striuri violacei, hirsutism, sindrom hemoragipar, depresie, tulburări menstruale la femei, disfuncție erectilă la bărbați, infertilitate, miopatie proximală, osteoporoză și risc de fracturi de fragilitate, modificări ale homeostatului glicemic, litiază renală etc.).
- Valori crescute ale cortisolului plasmatic/cortisolului liber urinar (cel puțin două măsurători).
- Pierderea ritmului circadian de secreție al glucocorticoizilor (verificat prin dozarea de cortisol salivar și/sau seric matinal, 8 - 9 a.m. și nocturn, ora 23:00).
- Testul de inhibiție cu Dexametazonă 1 mg overnight sau cu Dexametazonă în doză mică: 2 mg x 2 zile cu lipsa supresiei cortisolului plasmatic sub 1,8  $\mu\text{g}/\text{dl}$  (50 nmol/l).
- Valori ale ACTH-ului plasmatic, recoltat matinal, ora 8 - 9 a.m., peste limita superioară a normalului.
- Testul de inhibiție cu Dexametazonă în doză mare: 8 mg x 2 zile, cu supresia cortisolului plasmatic peste 50% din valoarea inițială.
- La pacienții care au fost supuși hipofizectomiei, examen histopatologic pozitiv pentru adenomul hipofizar corticotrop, secretant de ACTH.
- În cazul în care este relevant, se pot efectua înainte de inițierea terapiei cu Pasireotidum și 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 inițierii terapiei cu pasireotid se recomandă efectuarea următoarelor investigații suplimentare (care vor fi utile în monitorizarea evoluției pacientului în tratament cu Pasireotidum):**

- Evaluarea status-ului glicemic: glicemia a jeun și hemoglobina glicozilată (HbA1c).
- Enzimele hepatice: TGO, TGP.
- Ecografia de colecist.
- Consultul cardiologic și EKG.
- Evaluarea funcției adenohipofizare (TSH/T4 liber, GH/IGF1), în special în cazul pacienților cu boala Cushing care au fost supuși chirurgiei transsfenoidale și/sau iradierii hipofizare.

#### **IV. Contraindicații pentru includere în tratamentul cu Pasireotidum:**

- Pacienți cu boală Cushing care au indicație de intervenție chirurgicală.
- Pacienți cu insuficiență hepatică severă.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

#### **V. Posologie/Recomandări privind administrarea de Pasireotidum**

- Doza inițială recomandată de Pasireotidum este de 0,6 mg, administrată prin injecție subcutanată, de două ori pe zi.
- Rezolvarea reacțiilor 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 apariția unei toxicități inacceptabile.
- Pasireotidum va fi administrat subcutanat prin autoinjectare. Pacienții trebuie să primească instrucțiuni de la medic sau de la personalul medical avizat privind modul de injecție subcutanată a Pasireotidum.

#### **VI. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Pasireotidum**

**1. La două luni de la începerea administrării tratamentului cu Pasireotidum, pacienții trebuie evaluați pentru a se identifica beneficiul terapeutic, prin:**

- Examen clinic
- Măsurarea cortizolului urinar liber/plasmatic. Pacienții care prezintă o reducere semnificativă a concentrațiilor de cortizol liber urinar/plasmatic trebuie să continue administrarea de Pasireotidum atâta timp cât se menține beneficiul terapeutic. Poate fi avută în vedere o creștere a dozei până la 0,9 mg, sc de două ori pe zi, în funcție de răspunsul la tratament, atâta timp cât doza de 0,6 mg a fost bine tolerată de pacient. Pacienții care nu au răspuns la administrarea Pasireotidum, după două luni de tratament, trebuie avuți 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 reacții adverse ale terapiei cu Pasireotidum:**

##### **1. Monitorizarea metabolismului glucozei:**

- Monitorizarea glicemiei a jeun și a hemoglobinei A1c în timpul tratamentului trebuie să respecte reguli stricte. La pacienții cu diabet zaharat necontrolat, terapia antidiabetică trebuie inițiată 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 și ulterior, periodic, după cum se impune în funcție de evoluția individuală a pacienților. Suplimentar, trebuie efectuată monitorizarea glicemiei a jeun la 4 săptămâni și a HbA1c la 3 luni de la oprirea tratamentului cu Pasireotid.

- Dacă apare hiperglicemie la un pacient tratat cu Pasireotidum, se recomandă inițierea 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 funcției cardiace pentru riscul de bradicardie și a alungirii intervalului QT:**

- Pacienții cu afecțiuni cardiace și/sau factori de risc pentru bradicardie trebuie atent monitorizați.

- Repetarea periodică a EKG în timpul tratamentului cu Pasireotidum la pacienții cu risc de a dezvolta alungirea intervalului QT (insuficiența cardiacă congestivă, angina instabilă, terapie anti-aritmică, hipokaliemie, hipomagneziemie etc.).



### **3. Evaluarea funcției hepatice: transaminaze (ALT, AST), bilirubina, fosfataza alcalină**

Testele hepatice trebuie efectuate după primele 2 săptămâni de tratament, apoi lunar pentru 3 luni și apoi la 6 luni. Creșteri importante ale ALT (3 - 5 ori peste limita superioară a normalului) impun repetarea testelor săptămânal sau chiar la 48 de ore, și în cazul confirmării creșterii 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 funcției adenohipofizare:** se efectuează periodic în timpul tratamentului atunci când evoluția clinică o impune, în special în cazul pacienților cu boală Cushing care au fost supuși chirurgiei transsfenoidale și/sau iradierii hipofizare.

### **VIII. Criterii de întrerupere a tratamentului:**

- Progresia bolii sau pierderea răspunsului terapeutic conform criteriilor de monitorizare a eficacității
- Reacții adverse severe (ex. Hiperglicemie necontrolată în ciuda tuturor măsurilor terapeutice recomandate)
- Lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare a evoluției sub tratament
- Lipsa de răspuns după două luni de tratament

**IX. Prescriptori:** Medicii din specialitatea endocrinologie.

## **#M7**

### **DCI: CLOFARABINUM**

#### **Indicație**

Tratamentul leucemiei limfoblastice acute (LLA) la copii și adolescenții cu vârste  $\leq 21$  ani la momentul diagnosticului inițial care au suferit o recidivă sau care sunt refractari la tratament, după primirea a cel puțin două regimuri anterioare și pentru care nu există o altă opțiune terapeutică despre care se anticipează că va genera un răspuns durabil.

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

Copii și adolescenți:

Doza recomandată este de  $52 \text{ mg/m}^2$  de suprafață 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,  $\text{NAN} \geq 0,75 \times 10^9/\text{l}$ ) și revenirea la normal a funcției organelor. Poate fi necesară o reducere cu 25% a dozei la pacienții care prezintă toxicitate semnificativă

#### **Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

Următorii parametri trebuie să fie monitorizați îndeaproape la pacienții care urmează tratament cu clofarabină:

- Hemoleucograma completă și numărătoarea plachetelor trebuie să fie efectuate la intervale regulate, mai frecvent la pacienții care dezvoltă episoade de citopenie.

- Funcția renală și hepatică înainte de tratament, în timpul tratamentului activ și după tratament.

Tratamentul cu clofarabină trebuie întrerupt imediat în cazul în care se observă o creștere marcată a valorii creatininei sau bilirubinei.

- Statusul funcției respiratorii, tensiunea arterială, echilibrul fluidelor și greutatea corporală, pe întreaga durată a perioadei de administrare de 5 zile a clofarabinei, precum și imediat după încheierea ei.

### **CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE**

*La pacienții la care nu apare o ameliorare hematologică și/sau clinică după 2 cicluri de tratament, beneficiile și riscurile potențiale asociate cu continuarea tratamentului trebuie evaluate de către medicul curant*

#### **Criteria de excludere din tratament**

- *Hipersensibilitate la clofarabină sau la oricare dintre excipienți*
- *Pacienți cu insuficiență renală severă sau insuficiență hepatică severă.*
- *Alăptarea trebuie întreruptă înainte de, în timpul și 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 viața în pericol*

**Prescriptori:** *medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate*

### **#M7**

#### **DCI: NELARABINUM**

**I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:** *leucemie limfoblastică acută cu celule T (LLA-T) și limfom limfoblastic cu celule T (LL-T).*

#### **II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC**

*- Pacienți cu leucemie limfoblastică acută cu celule T (LLA-T) și limfom limfoblastic cu celule T (LL-T), care nu au răspuns sau au suferit o recădere în urma tratamentului cu cel puțin două linii de chimioterapie.*

#### **III. TRATAMENT (doze, mod de administrare, ajustarea dozelor, perioada de tratament)**

##### Doze

*Nelarabina se administrează doar pe cale intravenoasă și trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor citotoxice.*

*- Doza recomandată de nelarabină pentru adulți este de 1500 mg/m<sup>2</sup> administrată intravenos în decurs de peste două ore în zilele 1, 3 și 5, repetându-se la intervale de 21 de zile.*

*- Doza recomandată de nelarabină pentru copii și adolescenți (cu vârsta mai mică de 21 de ani) este de 650 mg/m<sup>2</sup> 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 pacienții 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 și administrată intravenos sub forma unei perfuzii cu durata de două ore la pacienții adulți și cu durata de o oră la copii și adolescenți.*

##### 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 Național de Cancer (CTUEA INC).*

*Amânarea dozelor ulterioare este o posibilitate în cazul altor toxicități, inclusiv toxicitatea hematologică.*

*Numărul de pacienți 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 față de pacienții mai tineri.*

*Nelarabina nu a fost studiată la pacienți cu insuficiență renală sau cu insuficiență hepatică.*

##### Perioada de tratament

Tratamentul va fi administrat atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

#### **IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ȘI PERIODICITATE)**

Se recomandă ca pacienții care primesc tratament cu nelarabină să fie observați atent pentru orice semne sau simptome de **toxicitate neurologică**.

**Hemoleucograma**, inclusiv **numărul trombocitelor** trebuie monitorizate regulat.

Se recomandă ca în timpul tratamentului cu nelarabină, pacienții cu **insuficiență renală** trebuie atent monitorizați pentru apariția reacțiilor toxice.

Se recomandă **hidratare intravenoasă** conform practicilor medicale standard pentru abordarea terapeutică a hiperuricemiei în cazul pacienților cu risc de sindrom de liză tumorală.

#### **V. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE**

Eficiența terapiei se evaluează până la apariția unui răspuns complet (numărul de blaști la nivel medular  $\leq 5\%$ , nu au mai apărut alte semne de boală, iar numărul de celule din sângele periferic s-a refăcut complet) sau până la apariția 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 Național de Cancer (CTUEA INC).

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

#### **VII. PRESCRIPTORI**

Medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate

### **#M7**

#### **DCI: DECITABINUM**

#### **CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC**

Pacienți adulți cu vârsta de 65 de ani și peste, nou diagnosticați cu leucemie mieloidă acută (LMA) de novo sau secundară, în conformitate cu clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) care nu sunt candidați pentru chimioterapia standard de inducție, fără comorbidități cardiace (insuficiență cardiacă congestivă severă sau boală cardiacă instabilă clinic)

#### **Criterii de excludere**

Hipersensibilitate la decitabină sau la oricare dintre excipienți.  
insuficiență cardiacă congestivă severă  
boală cardiacă instabilă clinic

#### **Doze și mod de administrare**

Decitabina se administrează prin perfuzie intravenoasă.

Într-un ciclu de tratament, decitabina se administrează în doză de 20 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală, prin perfuzie intravenoasă cu durată 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 depășească 20 mg/m<sup>2</sup>, iar doza totală per ciclu de tratament nu trebuie să depășească 100 mg/m<sup>2</sup>. În cazul omiterii unei doze, tratamentul trebuie reluat cât mai repede posibil. Ciclul trebuie repetat o dată la 4 săptămâni, în funcție de răspunsul clinic al pacientului și de toxicitatea observată. Se recomandă ca pacienții să urmeze minimum 4 cicluri de tratament; cu toate acestea, pentru obținerea unei remisiuni complete sau parțiale

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 absența progresiei evidente.

### **MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ȘI PERIODICITATE)**

- Hemoleucograma completă înainte de fiecare ciclu de tratament
- Mielosupresia și reacțiile adverse corelate cu mielosupresia (trombocitopenia, anemia, neutropenia și neutropenia febrilă) - impun amânarea tratamentului cu Decitabinum și reluarea acestuia după stabilizarea reacțiilor adverse
- Monitorizarea funcției hepatice și renale

### **CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE**

Răspunsul la terapia de inducție este monitorizat prin examinarea clinică, hemograme și medulograme repetate. În timpul aplaziei post chimioterapie de inducție, efectuarea unui aspirat medular este utilă pentru a monitoriza răspunsul medular timpuriu sau persistența celulelor blastice. Parametrii de evaluare a remisiunii complete ce trebuie monitorizați sunt celularitatea medulară normală cu un procent de blaști < 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 creștere sau valorile celulelor blastice medulare se deteriorează), se poate considera că pacientul nu răspunde la tratament și trebuie avute în vedere opțiuni terapeutice alternative la decitabină

#### **Prescriptori**

Medici din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate

#### **#M7**

#### **DCI: TRABECTEDINUM**

#### **Indicații terapeutice**

Trabectedinum este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu sarcom de țesuturi moi aflat în stadii avansate, după eșecul terapeutic al antraciclinelor și ifosfamidei, sau care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu aceste medicamente. Datele referitoare la eficacitate provin în principal de la pacienți cu liposarcom și leiomiiosarcom.

Trabectedinum, în asociere cu doxorubicina lipozomală pegilată (DLP), este indicat pentru tratamentul pacientelor cu cancer ovarian sensibil la compuși 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) -  $1.500/\text{mm}^3$
- Numărul trombocitelor -  $100.000/\text{mm}^3$
- Bilirubina - limita superioară a valorilor normale (LSVN)
- Fosfataza alcalină -  $2,5 \times \text{LSVN}$  (dacă creșterea poate fi de origine osoasă, va fi luată în considerare valoarea izoenzimelor hepatice 5-nucleotidază sau a gamma-glutamyl transpeptidazei (GGT)).
- Albumina - 25 g/l.
- Alanin aminotransferaza (ALT) și aspartat aminotransferaza (AST) -  $2,5 \times \text{LSVN}$
- Clearance-ul creatininei - 30 ml/min (în monoterapie), concentrația plasmatică a creatininei - 1,5 mg/dl (-  $132,6 \mu\text{mol/l}$ ) 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 țesuturi moi, doza recomandată este de 1,5 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală, administrată prin perfuzie intravenoasă cu durată 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 durată de 3 ore, în doză de 1,1 mg/m<sup>2</sup>, imediat după DLP 30 mg/m<sup>2</sup>. Pentru a reduce la minimum riscul de apariție a reacțiilor adverse la perfuzarea cu DLP, doza inițială este administrată cu o viteză care să nu depășească 1 mg/minut. Dacă nu se observă nicio reacție adversă asociată perfuzării se poate continua perfuzarea cu DLP timp de o oră.

Tuturor pacienților 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 și efecte hepatoprotectoare. Dacă este nevoie, pot fi administrate anti-emetice suplimentare.

Trebuie administrată aceeași doză în toate ciclurile de tratament, în condițiile în care nu se observă toxicitate de gradul 3 - 4 iar pacientul îndeplinește criteriile pentru reluarea tratamentului.

#### **Ajustările de doză în timpul tratamentului**

Înainte de reluarea tratamentului, pacienții 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/mm<sup>3</sup>, care durează mai mult de 5 zile sau se asociază cu febră sau infecție
- Trombocitopenie < 25.000/mm<sup>3</sup>
- Creșterea bilirubinei > LSVN și/sau fosfataza alcalină > 2,5 x LSVN
- O creștere 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 reacții adverse de gradul 3 și 4 (precum greață, vărsături, oboseală)

Odată ce s-a operat o reducere a dozei determinată de toxicitate, nu se recomandă creșterea dozei pentru ciclurile următoare. Dacă oricare dintre aceste reacții 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 administrați factori de stimulare a liniilor celulare.

#### **Durata tratamentului**

Tratamentul va fi administrat atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

### **MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ȘI PERIODICITATE)**

Monitorizarea suplimentară a parametrilor hematologici bilirubină, fosfatază alcalină, aminotransferaze și CPK trebuie să se facă săptămânal în cursul primelor două cicluri de tratament și cel puțin o dată între ciclurile de tratament, pentru cele următoare

Criteriile de oportunitate a tratamentului cu trabectedinum trebuie să fie îndeplinite și 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 excipienți.

- Infecții 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 Naționale de Asigurări de Sănătate

## #M7

### DCI: OFATUMUMAB

**I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:** Leucemie limfocitară cronică

### II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

- Pacienți cu diagnostic de leucemie limfocitară cronică refractari la fludarabină și 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 și în spitale dotate cu echipamente de resuscitare.

#### Premedicație

Cu 30 de minute - 2 ore înainte de administrarea perfuziei cu ofatumumab, pacienților li se va administra premedicație conform următoarei scheme de administrare:

<u>Numărul</u> <u>perfuziei</u> <u>(doza)</u>	<u>Doza de</u> <u>corticosteroid</u> <u>intravenos</u>	<u>Doza de analgezic</u>	<u>Doza de</u> <u>antihistaminic</u>
1 (300 mg)	Echivalent cu 100 mg prednisolon	Echivalent cu 1000 mg paracetamol	Echivalent cu 10 mg cetirizină
2 (2000 mg)	Echivalent cu 100 mg prednisolon	Echivalent cu 1000 mg paracetamol	Echivalent cu 10 mg cetirizină
3 - 8 (2000 mg)	Echivalent cu 0 - 100 mg prednisolon*a)	Echivalent cu 1000 mg paracetamol	Echivalent cu 10 mg cetirizină
9 (2000 mg)	Echivalent cu 100 mg prednisolon	Echivalent cu 1000 mg paracetamol	Echivalent cu 10 mg cetirizină
10 - 12 (2000 mg)	Echivalent cu 50 - 100 mg prednisolon*b)	Echivalent cu 1000 mg paracetamol	Echivalent cu 10 mg cetirizină
*a) Dacă a doua perfuzie se încheie fără să apară reacții adverse severe, doza poate fi redusă la decizia medicului.			
*b) Dacă a noua perfuzie se încheie fără să apară reacții adverse severe, doza poate fi redusă la decizia medicului.			

#### Doze

Doza recomandată este de 300 mg ofatumumab pentru prima perfuzie și 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 și a doua perfuzie

Viteza inițială de perfuzie pentru prima și 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 reacții adverse la medicament (RAM) severe asociate, perfuziile rămase pot fi inițiate 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 și trebuie diluat înainte de administrare. Soluția diluată pentru perfuzie trebuie folosită în decurs de 24 de ore de la preparare.*

### Ajustarea dozelor și reinițierea tratamentului

*Reacții adverse la medicament asociate perfuziei pot duce la scăderea vitezei de administrare a perfuziei.*

*• În cazul unor reacții adverse ușoare sau moderate, perfuzia trebuie întreruptă și 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 inițială de 12 ml/oră înainte de întreruperea cauzată de apariția reacțiilor adverse, perfuzia trebuie reîncepută la 12 ml/oră, viteza standard de inițiere a perfuziei.*

*Se poate continua creșterea vitezei de perfuzie conform procedurilor standard, în funcție de decizia medicului și de toleranța pacientului (fără a depăși dublul vitezei la fiecare 30 de minute).*

*• În cazul unei reacții adverse severe, perfuzia trebuie întreruptă și reinițiată la 12 ml/oră, după ce starea pacientului este stabilă. Se poate continua creșterea vitezei de administrare a perfuziei conform procedurilor standard, în funcție de decizia medicului și de toleranța pacientului (fără a depăși dublul vitezei la fiecare 30 de minute).*

## **IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ȘI PERIODICITATE)**

*Este necesară **monitorizarea atentă a pacientului în timpul perfuziei**; reacțiile 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 și non-maligne), **hemoleucograma completă și numărătoarea trombocitelor** se vor efectua periodic în timpul tratamentului cu ofatumumab și mai frecvent la pacienții care dezvoltă citopenii.*

*Este recomandată acordarea unei atenții deosebite în cazul pacienților care prezintă **factori de risc pentru apariția sindromului de liză tumorală** [masă tumorală mare, concentrații crescute de celule circulante ( $\geq 25000/\text{mm}^3$ ), hipovolemie, insuficiență renală, concentrații crescute ale acidului uric înainte de tratament și concentrații crescute ale lactatdehidrogenazei].*

*Diagnosticul de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) trebuie avut în vedere la orice pacient tratat cu Ofatumumab care raportează apariția de novo sau modificarea **semnelor și simptomelor neurologice** preexistente.*

*Toți pacienții trebuie să fie verificați pentru **semne de infecție cu virusul hepatitic B (VHB)** prin determinarea AgHBs și anticorpilor anti-HBc înainte de inițierea tratamentului cu Ofatumumab.*

*În cazul pacienților cu dovezi ale unei infecții anterioare cu VHB (AgHBs negativi, anticorpi anti-HBc pozitivi), trebuie consultați medici cu experiență în monitorizarea hepatitei B cu privire la supravegherea și inițierea terapiei antivirale pentru VHB. Pacienții cu dovezi ale unei infecții anterioare cu VHB trebuie monitorizați pentru semnele clinice și de laborator ale infecției cu VHB sau ale reactivării hepatitei B în timpul tratamentului cu Ofatumumab și timp de 6 - 12 luni după administrarea ultimei perfuzii cu Ofatumumab.*

*Pacienții cu antecedente de **boală cardiacă** trebuie monitorizați atent.*

*Pacienții care prezintă **dureri abdominale**, în special la începutul tratamentului cu ofatumumab, vor fi evaluați și se va iniția tratament adecvat.*

## **V. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE**

*Evaluarea eficacității terapeutice se face prin aprecierea evoluției componentelor criteriilor de răspuns conform Ghidurilor pentru LLC ale Grupului de Lucru al National Cancer Institute Working*

Group (NCIWG). Acestea includ îmbunătățiri asociate simptomelor constituționale, limfadenopatiei, organomegaliei sau citopeniei.

## VI. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

**Hipersensibilitate** la ofatumumab sau la oricare dintre excipienți.

În caz de **reacții severe în timpul perfuziei**, administrarea ofatumumab trebuie întreruptă imediat și se va iniția tratament simptomatic.

Dacă se suspicionează diagnosticul de **leucoencefalopatia multifocală progresivă**, se va întrerupe administrarea ofatumumab și se va avea în vedere consultarea pacientului de către un medic neurolog.

**La pacienții la care s-a reactivat hepatita B** în timpul tratamentului cu ofatumumab, ofatumumab și orice chimioterapie concomitentă trebuie întreruptă imediat, și administrat tratament adecvat. Reînceperea administrării ofatumumab în cazul pacienților fără semne de reactivare ale hepatitei B trebuie discutată cu medici cu experiență în monitorizarea hepatitei B.

Se va întrerupe administrarea Ofatumumab la pacienții care prezintă **aritmii cardiace grave** sau care pun viața pacientului în pericol.

## VII. PRESCRIPTORI

Medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate.

### #M7

#### DCI: DASATINIB

##### I. Indicații terapeutice

Dasatinibum este indicat pentru tratamentul pacienților adulți:

- nou diagnosticați cu leucemie mieloidă cronică (LMC) în fază cronică cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+).
- cu LMC în fază cronică, accelerată sau blastică cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare, inclusiv la mesilat de imatinib.
- cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu Ph+ și LMC în fază blastică limfoidă cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare.

##### II. Doze, durata tratamentului

- Doza inițială recomandată pentru LMC în fază cronică este de 100 mg dasatinib o dată pe zi, administrată oral
- Doza inițială 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 pacienții adulți cu LMC și LAL Ph+ care nu au obținut un răspuns hematologic sau citogenetic la doza inițială recomandată, este permisă creșterea 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+)
- Creșterea sau scăderea dozei este recomandată pe baza răspunsului pacientului la tratament și a tolerabilității
- Durata tratamentului - până la progresia bolii sau până când pacientul nu îl mai tolerează

##### III. Conduită terapeutică în funcție de răspuns și urmărire tratament

Conduita terapeutică conform recomandărilor ELN 2013\*1):

Linia de tratament	Eveniment	ITK, doza standard*2)			Transplant
<b>Faza cronică</b>					
		<b>Imatinib</b>	<b>Dasatinib</b>	<b>Nilotinib</b>	
		400 mg/	100 mg/	300 mg/de	
		o dată	o dată	două ori	
		pe zi	pe zi	pe zi	



<b>Prima linie</b>	Inițiere	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Linia a doua</b>	Intoleranță la primul ITK	Oricare alt ITK cu indicație pentru prima linie de tratament		
	Eșec la prima linie de tratament cu	<b>Imatinib</b>	<b>X</b>	<b>X*3)</b>
		<b>Dasatinib</b>		<b>X*3)</b>
		<b>Nilotinib</b>	<b>X</b>	
<b>Linia a treia</b>	Intoleranță la sau eșec la doi ITK	Oricare alt ITK rămas		
<b>Oricare linie de tratament</b>	Mutația T315I			<b>X</b>
<b>Faza accelerată sau blastică</b>				
<b>La pacienți nou diagnosticați</b>	Inițiere cu	<b>X*4)</b>	<b>X*5)</b>	
	Fără răspuns optim, faza blastică			<b>X</b>
<b>La pacienți tratați cu ITK</b>		Oricare alt 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 funcție de tolerabilitate, siguranță și caracteristicile pacientului (vârstă și comorbidități).*

\*3) *Doza este de 400 mg de două ori pe zi, după eșec 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 toți pacienții (faza cronică, faza accelerată și faza blastică):*

- la terapia de linia întâi cu oricare dintre inhibitorii de tirozin kinază*
- la terapia de linia a doua în caz de intoleranță*

Timp	Răspuns optim	Atenționare	Eșec
La diagnostic		- Risc înalt - ACA/Ph + rute majore	
3 luni	BCR-ABL <sup>SI</sup> <= 10% și/sau Ph+ <= 35% (RCyP)	BCR-ABL <sup>SI</sup> > 10% și/sau Ph+ 36 - 95%	Fără RHC și/sau Ph+ > 95%
6 luni	BCR-ABL <sup>SI</sup> <= 1% și/sau Ph+ 0% (RCyC)	BCR-ABL <sup>SI</sup> 1 - 10% și/sau Ph+ 1% - 35%	BCR-ABL <sup>SI</sup> > 10% și/sau Ph+ > 35%
12 luni	BCR-ABL <sup>SI</sup> <= 0,1% (RMM)	BCR-ABL <sup>SI</sup> 0,1 - 1%	BCR-ABL <sup>SI</sup> > 1% și/sau Ph+ > 0%
După 12 luni, în	RMM sau mai bun	ACA/Ph- (-7 sau 7q-)	Pierderea RHC Pierderea RCyC

/ orice	/	/	/ Pierderea RMM	/
/ moment	/	/	/ confirmată în două	/
/	/	/	/ teste consecutive	/
/	/	/	/ dintre care unul	/
/	/	/	/ >/= 1%	/
/	/	/	/ Mutații ACA/Ph+	/
/	/	/	/	/

RHC - Răspuns hematologic complet  
 RCyC - Răspuns citogenetic complet  
 RCyP - Răspuns citogenetic parțial  
 RMM - Răspuns molecular major  
 ACA - anomalii cromozomiale adiționale  
 SI - BCR-ABL pe Scala Internațională

Definirea răspunsului conform recomandărilor ELN 2013\*1) la terapia de linia a doua în caz de eșec la imatinib:

Timp	Răspuns optim	Atenționare	Eșec
La diagnostic		Fără RHC Pierderea RHC la imatinib Lipsa RCy la prima linie de inhibitori de tirozin kinază Risc înalt	
3 luni	BCR-ABL <sup>SI</sup> </= 10% și/sau Ph+ < 65%	BCR-ABL <sup>SI</sup> > 10% și/sau Ph+ 65 - 95%	Fără RHC sau Ph+ > 95% sau mutații noi
6 luni	BCR-ABL <sup>SI</sup> </= 10% și/sau Ph+ < 35% (RCyP)	BCR-ABL <sup>SI</sup> </= 10% și/sau Ph+ 35% - 65%	BCR-ABL <sup>SI</sup> > 10% și/sau Ph+ > 65% și/sau mutații noi
12 luni	BCR-ABL <sup>SI</sup> < 1% și/sau Ph+ 0 (RCyC)	BCR-ABL <sup>SI</sup> 1 - 10% și/sau Ph+ 1 - 35%	BCR-ABL <sup>SI</sup> > 10% și/sau Ph+ > 35% și/sau mutații noi
După 12 luni, în orice moment	RMM sau mai bun	ACA/Ph- (-7 sau 7q-) sau BCR-ABL <sup>SI</sup> > 0,1%	Pierderea RHC sau a RCyC sau a RCyP Pierderea RMM confirmată în două teste consecutive dintre care unul >/= 1% Mutații noi ACA/Ph+

RHC - Răspuns hematologic complet  
 RCyC - Răspuns citogenetic complet  
 RCyP - Răspuns citogenetic parțial  
 RMM - Răspuns molecular major  
 ACA - anomalii cromozomiale adiționale  
 SI - BCR-ABL pe Scala Internațională

#### IV. Contraindicații - Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

V. **Prescriptori:** inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naționale 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 desemnați.

## #M7

### DCI: NILOTINIB

#### I. Indicație

Leucemie granulocitară cronică (LGC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (Ph+)

#### II. Stadializarea afecțiunii

Fază cronică

- blaști < 15% în sânge periferic și în măduva hematopoietică
- bazofile < 20% în sânge periferic
- trombocite > 100 x 10<sup>9</sup>/l

Fază accelerată

- blaști >= 15% dar < 30% în sânge periferic sau măduvă hematopoietică
- blaști plus promielocite >= 30% în sânge periferic sau măduvă hematopoietică (având < 30%

blaști)

- bazofile >= 20% în sânge periferic
- trombocite < 100 x 10<sup>9</sup>/l (fără legătură cu tratamentul)

Criză blastică

- blaști >= 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 pacienților adulți cu:

- leucemie granulocitară cronică (LGC) recent diagnosticată, cu cromozom Philadelphia, în fază cronică,
- LGC cu cromozom Philadelphia, în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistență sau intoleranță la terapie anterioară care a inclus imatinib.

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

##### Doze

Doza recomandată de Nilotinib este:

- 300 mg de două ori pe zi la pacienții recent diagnosticați cu LGC în fază cronică (tratament de primă linie),
- 400 mg de două ori pe zi la pacienții cu LGC în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistență sau intoleranță 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 și/sau reducerea dozei ca urmare a apariției 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 și trombocitopenie

LGC în fază cronică,   NAN*) < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l   1. Tratamentul cu Nilotinib
recent diagnosticată,   și/sau numărul de   trebuie întrerupt și
în cazul administrării   trombocite   hemoleucograma trebuie
dozei de 300 mg de   < 50 x 10 <sup>9</sup> /l   monitorizată.
două ori pe zi și LGC     2. Tratamentul trebuie reluat
care prezintă     în decurs de 2 săptămâni după
rezistență sau     ce NAN > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l și/sau
intoleranță la     numărul de trombocite

/ imatinib, în fază	/	/ > 50 x 10 <sup>9</sup> /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.	/
<hr/>			
/ CML care prezintă	/ NAN*) < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l	/ 1. Tratamentul cu Nilotinib	/
/ rezistență sau	/ și/sau numărul de	/ trebuie întrerupt și	/
/ intoleranță la	/ trombocite	/ hemoleucograma trebuie	/
/ imatinib în cazul	/ < 10 x 10 <sup>9</sup> /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 10 <sup>9</sup> /l și/sau	/
/	/	/ numărul de trombocite	/
/	/	/ > 20 x 10 <sup>9</sup> /l.	/
/	/	/ 3. Dacă valorile	/
/	/	/ hemoleucogramei rămân scăzute,	/
/	/	/ poate fi necesară reducerea	/
/	/	/ dozei la 400 mg o dată pe zi.	/
<hr/>			

\*) 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 creșterea din nou a dozei la doza inițială de 300 mg de două ori pe zi la pacienții cu diagnostic recent de LGC, în fază cronică, sau la 400 mg de două ori pe zi la pacienți cu LGC care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, în fază cronică și accelerată.*

*Creșteri ale valorilor lipazemiei: În cazul creșterilor 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.*

*Creșteri ale valorilor bilirubinemiei și ale concentrațiilor plasmaticice ale transaminazelor hepatice: În cazul creșterilor de Gradul 3 - 4 ale bilirubinemiei și transaminazelor hepatice, trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului. Valorile bilirubinemiei și ale concentrațiilor plasmaticice ale transaminazelor hepatice trebuie testate lunar sau după cum este indicat clinic.*

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

*Răspuns hematologic: la intervale de 2 săptămâni până în momentul obținerii și confirmării răspunsului hematologic complet apoi la intervale de 3 luni*

*Valori:*

- Număr trombocite: < 450 x 10<sup>9</sup>/l
- Număr leucocite: < 10 x 10<sup>9</sup>/l
- Diferențial: lipsa granulocitelor imature și < 5% bazofile
- Splină nepalpabilă

*Definiții ale Răspunsurilor Citogenetic și Molecular*

- Complet: lipsa Ph+
- Parțial: 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 Internațională*

*Răspuns molecular major: BCR-ABL < /= 0,1%*

*Răspuns molecular profund (RM<sup>4.0</sup>): BCR-ABL < /= 0,01%*

*Răspuns molecular 4,5 (RM<sup>4.5</sup>) BCR-ABL < /= 0,0032%*

*Răspunsul molecular se evaluează la intervale de 3 luni;*

**Obiectivul tratamentului în LGC este obținerea răspunsului terapeutic optim conform recomandărilor ELN 2013.**

### **Definiție răspuns optim:**

- La 3 luni după diagnostic: BCR-ABL  $\leq$  10% sau Ph+  $<$  35%
- La 6 luni după diagnostic: BCR-ABL  $<$  1%, și/sau Ph + 0%
- La 12 luni după diagnostic: BCR-ABL  $\leq$  0, 1%,
- În orice moment ulterior: BCR-ABL  $\leq$  0, 1%

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

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Eșec terapeutic
- Definiție eșec terapeutic conform ghidului ELN 2013:
  - la 3 luni după diagnostic: Fără RHC, și/sau Ph+  $>$  95%
  - la 6 luni după diagnostic: BCR-ABL  $>$  10%, și/sau Ph +  $>$  35%
  - la 12 luni după diagnostic: BCR-ABL  $>$  1%, și/sau Ph +  $>$  0
  - la 18 luni după diagnostic: pierderea RCC, pierderea confirmată a MMR\*), apariția mutațiilor, anomalii clonale cromozomiale AAC/Ph +

\*) măsurat prin 2 evaluări consecutive ale nivelului BCR-ABL

### **VII. Prescriptori**

Inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naționale 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 desemnați.

## **#M7**

### **DCI: EVEROLIMUS**

### **INDICAȚII:**

#### **I. Astrocitom subependimal cu celule gigante (ASCG) asociat complexului sclerozei tuberoase (TSC)**

##### **1. Metodologia de includere în tratament cu Everolimus:**

- Pacienți cu astrocitom subependimal cu celule gigant (ASCG) asociat complexului sclerozei tuberoase (CST), care necesită intervenție terapeutică, dar care nu pot fi supuși intervenției
- Prezența a cel puțin 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)
- Creșterea ASCG argumentată prin imagini radiologice seriale
- Vârsta  $\geq$  1 an

##### **2. Metodologia de excludere din tratamentul cu Everolimus:**

- Pacienții cu simptomatologie acută datorată ASCG unde intervenția chirurgicală este indicată.
- Hipersensibilitate cunoscută la Everolimus sau la alți derivați de rapamicină (sirolimus) sau la oricare dintre excipienți.

##### **3. Doze și mod de administrare:**

• Doza inițială recomandată de Everolimus pentru tratarea pacienților cu ASCG este 4,5 mg/m<sup>2</sup>, concentrațiile minime de everolimus în sângele integral trebuie evaluate la aproximativ 2 săptămâni de la începerea tratamentului;

• Dozarea se va face individualizat în funcție de suprafața corporală (SC), folosind formula Dubois, unde masa (m) este exprimată în kilograme, iar înălțimea (h) în centimetri:  $SC = (W^{0,425} \times H^{0,725}) \times 0,007184$

- Doza trebuie crescută treptat pentru a atinge concentrațiile de 5 până la 15 ng/ml;
- Doza poate fi crescută pentru a obține o concentrație plasmatică mai mare în limita intervalului țintă, pentru a se obține eficacitatea optimă, în funcție de tolerabilitate;

- Odată ce s-a obținut o doză stabilă, trebuie să se monitorizeze concentrațiile plasmatice la intervale de 3 până la 6 luni la pacienții cu suprafață corporală în schimbare sau la intervale de 6 până la 12 luni la pacienți cu suprafață corporală stabilă.

- Trecerea de la o formă farmaceutică la alta: doza trebuie ajustată pentru a se obține concentrația cea mai apropiată la miligram a noii forme farmaceutice, iar concentrația sanguină a Everolimus trebuie evaluată la aproximativ 2 săptămâni.

- Recomandările privind dozele la pacienții copii și adolescenți cu ASCG sunt conforme cu cele la pacienții adulți cu ASCG.

#### **4. Modificările dozei cauzate de reacțiile adverse**

- Pentru reacții 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 concentrație disponibilă, trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.

#### **5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului**

- Monitorizarea terapeutică a concentrațiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este necesară la pacienții tratați pentru ASCG.

- Concentrațiile trebuie evaluate la aproximativ 2 săptămâni de la doza inițială, după orice modificare a dozei sau a formei farmaceutice, după inițierea 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 inițierea tratamentului cu Everolimus

- Investigații 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 eficacității clinice (evidențiată prin examene imagistice IRM)

- Reacții adverse severe sau contraindicații

- Lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare

#### **8. Reluare tratament (condiții):** Urmând criteriile prezentului protocol

9. **Prescriptori:** Medici din specialitatea neurologie pediatrică și neurologie (adulți), cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate.

**Oprirea tratamentului trebuie raportată la CNAS în termen de maximum 10 zile de către medicul prescriptor.**

## **II. INDICAȚII: Angiomiolipom renal asociat cu complexul sclerozei tuberoase (TSC)**

### **1. Metodologia de includere în tratamentul cu Everolimus:**

- Pacienți adulți cu angiomiolipom renal asociat cu complexul sclerozei tuberoase (CST) care prezintă riscul apariției de complicații (pe baza unor factori cum sunt dimensiunea tumorii, prezența anevrismului sau prezența tumorilor multiple sau bilaterale) dar care nu necesită intervenție 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. (Evidență de Categorie 1);

- Creșterea în dimensiuni a angioliipomului argumentată prin imagini radiologice seriale;

- Evaluarea funcției renale (teste serice pentru determinarea ratei de filtrare glomerulară) și a tensiunii arteriale;

## **2. Metodologia de excludere din tratamentul cu Everolimus:**

- Pacienții cu simptomatologie acută datorată angiomiolipomului unde intervenția chirurgicală este indicată (inclusiv hemoragie determinată de AML);
- Hipersensibilitate cunoscută la Everolimus sau la alți derivați de rapamicină (sirolimus) sau la oricare dintre excipienți.

## **3. Doze și mod de administrare:**

- Doza recomandată este de 10 mg de everolimus o dată pe zi.
- Hipertensiunea la pacienții cu AML trebuie tratată de primă intenție cu un inhibitor al sistemului Renină-Angiotensină-Aldosteron, însă trebuie evitată asocierea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei la pacienții tratați cu un inhibitor de mTOR. (Evidență de Categorie 1)

## **4. Modificările dozei cauzate de reacțiile adverse**

- Pentru reacții 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 concentrație disponibilă, trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.

## **5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului**

- Monitorizarea terapeutică a concentrațiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este o opțiune ce va fi luată în considerare pentru pacienții tratați pentru angiomiolipom renal asociat cu CST după inițierea 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 inițierea tratamentului cu Everolimus;
- Investigații imagistice (CT sau RMN):
  - La fiecare 6 luni de la inițierea tratamentului cu Everolimus;
  - RMN este recomandat la 1 - 3 ani de la diagnosticul inițial;
- Evaluarea cel puțin anuală a funcției renale (incluzând rata de filtrare glomerulară) și a tensiunii arteriale;

## **7. Criterii de întrerupere a tratamentului:**

- Lipsa eficacității clinice (evidențiată prin examene imagistice RMN)
- Reacții adverse severe sau contraindicații
- Lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare

## **8. Reluare tratament (condiții):** 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. Indicație**

Mielofibroza primară (cunoscută și sub denumirea de mielofibroză idiopatică cronică), Mielofibroza secundară: mielofibrozei post-policitemie vera sau post-trombocitemie esențială.

#### **II. Criterii de diagnostic**

##### **Mielofibroza primară**

*Criterii de diagnostic conform clasificării OMS 2008:*

• *Criterii majore (obligatorii):*

- *Proliferare megacariocitară și atipie acompaniată fie de fibroză colagenică fie de fibroză reticulică*
- *Excluderea diagnosticului de LGC, SMD, PV și alte neoplazii mieloida*
- *Prezența JAK2V617 sau a altor markeri clonali sau lipsa evidențierii fibrozei reactive la nivelul măduvei osoase.*

• *Criterii adiționale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 4)*

- *Leucoeritroblastoza*
- *Creșterea nivelului seric al LDH*
- *Anemie*
- *Splenomegalie palpabilă*

### ***Mielofibroza secundară post Policitemie Vera și post Trombocitemie Esențială***

*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 adiționale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 4)*

- *Anemia sau lipsa necesității flebotomiei în absența terapiei citoreductive*
- *Tablou leucoeritroblastic în sângele periferic*
- *Splenomegalie evolutivă*
- *Prezența a minim unul din trei simptome constituționale: pierdere în greutate, transpirații 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 adiționale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 5)*

- *Anemia și scăderea hemoglobinei față de nivelul bazal*
- *Tablou leucoeritroblastic în sângele periferic*
- *Splenomegalie evolutivă*
- *Prezența a minim unul din trei simptome constituționale: pierdere în greutate, transpirații 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 pacienți adulți (> 18 ani) cu mielofibroză primară și secundară.*

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

#### ***Doze***

##### ***Doza inițială***

*Doza inițială recomandată de Ruxolitinib este de 15 mg de două ori pe zi, pentru pacienții cu un număr de trombocite între 100000/mm<sup>3</sup> și 200000/mm<sup>3</sup>, și de 20 mg de două ori pe zi, pentru pacienții cu un număr de trombocite de peste 200000/mm<sup>3</sup>. Există informații limitate pentru a recomanda o doză inițială pentru pacienți care prezintă un număr de trombocite între 50000/mm<sup>3</sup> și < 100000/mm<sup>3</sup>. Doza inițială maximă recomandată pentru acești pacienți este de 5 mg de două ori pe zi, fiind necesară precauție la creșterea treptată a dozei la acești pacienți.*



### **Ajustările dozei**

Dozele trebuie crescute treptat pe baza profilului de siguranță și eficacitate. Tratamentul trebuie oprit în cazul unui număr de trombocite sub  $50000/\text{mm}^3$  sau al unui număr absolut de neutrofile sub  $500/\text{mm}^3$ . După revenirea numărului de trombocite și neutrofile la valori situate peste aceste valori, se poate relua administrarea dozei la 5 mg de două ori pe zi și, treptat, se poate crește doza, cu monitorizarea atentă a hemogramei, inclusiv numărarea separată a leucocitelor.

Reducerea dozei trebuie avută în vedere dacă numărul de trombocite scade sub  $100000/\text{mm}^3$ , cu scopul de a evita întreruperile dozei din cauza trombocitopeniei.

Dacă eficacitatea este considerată insuficientă, iar numărul de trombocite și neutrofile adecvat, dozele pot fi crescute cu maximum 5 mg de două ori pe zi.

Doza inițială 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 îmbunătățire a simptomelor de la începerea tratamentului.

Se recomandă ca, la pacienții care au demonstrat un anumit grad de ameliorare clinică, tratamentul cu ruxolitinib să fie întrerupt definitiv dacă aceștia mențin o creștere a lungimii splinei de 40% comparativ cu dimensiunea inițială (echivalentul, în mare, al unei creșteri de 25% a volumului splinei) și nu mai prezintă o ameliorare vizibilă a simptomelor aferente bolii.

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

Înainte de inițierea 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 indicațiilor clinice.

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

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Sarcina și alăptarea.

După 6 luni dacă nu a existat o reducere a dimensiunii splinei sau o îmbunătățire a simptomelor de la începerea tratamentului.

Dacă se menține o creștere a lungimii splinei de 40% comparativ cu dimensiunea inițială (echivalentul, în mare, al unei creșteri de 25% a volumului splinei)

Eșec terapeutic, fără ameliorare vizibilă a simptomelor aferente bolii.

### **VII. Prescriptori**

Inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naționale 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 desemnați.

## **#M7**

### **DCI: BOSENTANUM**

#### **Introducere:**

Sclerodermia (SSc) este o afecțiune reumatică rară asociată cu morbiditate și mortalitate crescută. Ulcerațiile digitale sunt o complicație frecventă a bolii afectând 35 - 60% dintre pacienți. 32% dintre pacienții cu SSc au ulcerații recurente sau persistente, 30% au ulcerații severe (cu evoluție spre gangrenă sau necesită simpatectomie). Frecvent ulcerațiile se suprainfectează putând determina osteomielită, gangrenă, amputație sau chiar septicemie. Endotelina-1 este una dintre elementele cheie ale disfuncției endoteliale la pacienții cu sclerodermie, fiind una dintre cele mai potente substanțe vasoconstrictoare cunoscute și care poate favoriza, de asemenea, fibroza, proliferarea celulară, hipertrofia și remodelarea vasculară și este un factor proinflamator.

Bosentanul este un antagonist dual al receptorilor endotelinei cu afinitate atât pentru receptorii A (ETA), cât și pentru receptorii B (ETB) ai endotelinei.

Studiile la pacienții tratați cu bosentan (studiul RAPIDS-1 și studiul RAPIDS-2) au demonstrat reducerea numărului de ulcerații digitale **noi**, mai puține **ulcere digitale multiple**. Efectul Bosentanului de reducere a numărului de ulcere digitale noi a fost mai pronunțat la pacienții cu ulcere digitale multiple. Studiile clinice nu au dovedit efecte benefice ale Bosentan-ului în ceea ce privește 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 articulațiile metacarpo-falangiene sau îndeplinirea a 9 puncte din următoarele:

CRITERIU	SUBCRITERIU	SCOR
Afectare cutanată	Edem al degetelor	2
	Sclerodactilie	4
Leziuni digitale prezente	Ulcerații digitale	2
	Cicatrici stelate	3
Telangiectazii	Prezente	2
Anomalii ale capilarelor patului unghial	La examenul capilaroscopic prezența megacapilarelor sau scăderea certă a densității anselor capilare, eventual cu dezorganizarea arhitecturii rețelei capilare	2
Afectare pulmonară	Hipertensiune arterială pulmonară documentată cel puțin ecografic: PAPs > 45 mm Hg/pneumopatie interstițială difuză documentată prin tomografie pulmonară sau prin scăderea capacității vitale < 60% din valoarea prezisă	2
Fenomen Raynaud	prezent	3
Anticorpi specifici	Ac anti-centromer Ac anti-topoizomerază I (Scl-70) Ac anti-ARN-polimerază III	3
<b>Scor Total</b>		<b>Scor</b> <b>&gt;/= 9</b> <b>= SCS</b>

2. Prezența unui Ac antinuclear specific și capilaroscopia cu pattern specific sunt obligatorii pentru inițiere tratament.

3. Prezența **ulcerațiilor actuale sau cel puțin a un ulcer digital recurent, de dată recentă (în ultimele 3 luni)** de cauză ischemică în condițiile unei bune complianțe la terapia standard.

Ulcerațiile ischemice sunt definite ca arie de denudare cutanată de minim 1 mm, cu pierderea cel puțin a stratului epidermic.

Cicatricile datorate ulcerațiilor, istoricul de gangrene/amputație, ulcerațiile datorate extruziei de la nivelul calcificărilor subcutanate nu reprezintă indicații.

Se recomandă utilizarea următoarelor definiții:

**Ulcer digital** - arie dureroasă de dezepitelizare care poate fi denudată sau acoperită de crustă/material necrotic. Denudarea echivalează cu ulcerații active. Se exclud următoarele: paraonihia, ulcerații prin extruzionare material calcificat, ulcerațiile de la nivelul suprafețelor de acoperire ale articulațiilor metacarpofalangiene sau a coatelor.

4. Eșecul terapiei de primă linie recomandată în tratamentul și prevenția ulcerațiilor digitale reprezentată de blocantele de calciu (de elecție Nifedipina) la doze maxime indicate sau tolerate de pacient.

## II. Contraindicații.

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Insuficiență hepatică moderată până la severă, adică clasa B sau C Child-Pugh
- Concentrații plasmatice inițiale ale aminotransferazelor hepatice (AST și/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 inițiat la o doză de 62,5 mg de două ori pe zi timp de 4 săptămâni, apoi crescut la o doză de întreținere de 125 mg de două ori pe zi. Aceleași recomandări se aplică la reînceperea tratamentului cu Bosentan după întreruperea acestuia.

Experiența provenind din studiile clinice controlate referitor la această indicație este limitată la 6 luni.

## IV. Monitorizarea eficacității

Endpoint primar:

- reducerea numărului de ulcerații digitale noi (cu 50%) după 24 săptămâni de tratament
- tratamentul cu Bosentan nu scurtează timpul de vindecare al ulcerațiilor dar un criteriu al eficacității constă în menținerea unei ulcerații vindecate timp de 12 săptămâni

Endpoint-uri secundare sunt reprezentate de ameliorarea calității vieții:

- ameliorarea scalelor VAS pentru sindrom Raynaud și ulcerații 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 concentrațiilor plasmatice ale aminotransferazelor hepatice trebuie determinate înaintea începerii tratamentului și ulterior, la intervale lunare. În plus, aceste concentrații plasmatice ale aminotransferazelor hepatice trebuie determinate la 2 săptămâni după orice creștere a dozei.

Hemograma - se recomandă determinarea concentrațiilor de hemoglobină înaintea începerii tratamentului, lunar în primele 4 luni de tratament și apoi la intervale de 4 luni.

## SCALE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII

### Evaluarea ulcerațiilor

Mână dreaptă		Dimensiuni	Durere	Denudare	Cicatrice/	Calcificări	Data
					Detritus		aparitiei
					necrotic		
	Deget I						
	Deget II						
	Deget III						
	Deget IV						
	Deget V						
Mână stângă	Deget I						
	Deget II						
	Deget III						

/	/	/	/	/	/	/	/	/
/	/	Deget IV	/	/	/	/	/	/
/	/	/	/	/	/	/	/	/
/	/	Deget V	/	/	/	/	/	/
/	/	/	/	/	/	/	/	/

\*) Vor fi evaluate cu predilecție ulcerările digitale active. Se exclud următoarele: paraonihia, ulcerării prin extruzionare material calcificat, ulcerările de la nivelul suprafețelor de acoperire ale articulațiilor metacarpofalangiene sau a coartelor.

### Evaluarea calității vieții

HAQ\_DI (health assesment questionnaire disability index)

Vă rugăm să bifați răspunsul care descrie cel mai bine capacitățile dumneavoastră obișnuite din ultima săptămână

/	/	Fără nici o	Cu	Cu mare	NU
/	/	dificultate	dificultate	dificultate	pot
/	/	(0)	(1)	(2)	(3)
<b>ÎMBRĂCARE ȘI ÎNGRIJIRE</b>					
/	/	/	/	/	/
/	/	Ați putut să:	/	/	/
/	/	- Vă îmbrăcați singură, inclusiv	/	/	/
/	/	să vă încheiați la șireturi?	/	/	/
/	/	- Vă spălați pe cap?	/	/	/
<b>RIDICARE</b>					
/	/	/	/	/	/
/	/	Ați putut să:	/	/	/
/	/	- Vă ridicați de pe un scaun	/	/	/
/	/	obișnuit?	/	/	/
/	/	- Vă așezați sau să vă ridicați	/	/	/
/	/	din pat?	/	/	/
<b>MÂNCAT</b>					
/	/	/	/	/	/
/	/	Ați putut să:	/	/	/
/	/	- tăiați carne?	/	/	/
/	/	- Ridicați ceașca sau paharul	/	/	/
/	/	plin la gură?	/	/	/
/	/	- Deschideți o cutie nouă de	/	/	/
/	/	lapte?	/	/	/
<b>MERS</b>					
/	/	/	/	/	/
/	/	Ați putut să:	/	/	/
/	/	- Vă plimbați în aer liber pe	/	/	/
/	/	teren plat?	/	/	/
/	/	- Urcați cinci trepte?	/	/	/

Vă rugăm să bifați ce mijloace ajutătoare sau dispozitive folosiți de obicei pentru oricare dintre activitățile de mai sus:

Baston	Dispozitive folosite pentru îmbrăcat (cîrlig de nasturi, Cursor pentru fermoar, încălțător cu mâner lung)
Cadru ajutător pentru mers	Ustensile special adaptate
Cârje	Scaun special adaptat
Scaun cu rotile	Altul (specificați)

Vă rugăm să bifați fiecare dintre categoriile de activități pentru care aveți nevoie de obicei de ajutor din partea altei persoane:

Îmbrăcare	Mâncat
Ridicare	Mers

Vă rugăm să bifați răspunsul care descrie cel mai bine capacitățile dumneavoastră din ultima săptămână

/	/	Fără nici o	Cu	Cu mare	NU
/	/	dificultate	dificultate	dificultate	pot
/	/	(0)	(1)	(2)	(3)

<b>IGIENA PERSONALĂ</b>				
<b>Ați putut să:</b>				
- vă spălați și să vă ștergeți pe corp?				
- faceți o baie în cadă?				
- vă așezați și să ridicați capacul de pe WC?				
<b>ÎNTINDERE</b>				
<b>Ați putut să:</b>				
- vă întindeți și să coborâți un obiect de 2,5 kg (cum ar fi un pachet de zahăr) aflat deasupra capului?				
- vă aplecați să adunați haine de pe jos?				
<b>APUCAREA UNOR OBIECTE</b>				
<b>Ați putut să:</b>				
- deschideți portierele mașinii?				
- deschideți borcane deja desfăcute?				
- deschideți și să închideți robinetul?				
<b>ACTIVITĂȚI</b>				
<b>Ați putut să:</b>				
- Faceți drumuri scurte, ca de exemplu să mergeți la cumpărături, la poștă sau să cumpărați ziarul?				
- Vă urcați și să coborâți din mașină?				
- Faceți diverse treburi în gospodărie cum ar fi folosirea aspiratorului sau grădinăritul?				

**Vă rugăm să bifați ce mijloace ajutătoare sau dispozitive folosiți de obicei pentru oricare dintre activitățile de mai sus:**

Colac de WC încălțat	Cadă de baie cu bară de sprijin
Dispozitiv/scaun special montat în cadă	Dispozitive cu mâner lung pentru apucat
Desfăcător de borcane (pentru borcane deja desfăcute)	Dispozitive cu mâner lung pentru a vă spăla pe corp
	Altul

**Vă rugăm să bifați fiecare dintre categoriile de activități pentru care aveți nevoie de obicei de ajutor din partea altei persoane:**

Igiena personală	Apucarea și desfacerea unor obiecte
Întindere	Cumpărături și treburi gospodărești
Scale analog vizuale	

1. În ultima săptămână cât de mult interferă sindromul Raynaud cu activitățile dumneavoastră?

Nu interferă ..... limitare severă

2. În ultima săptămână cât de mult interferă ulcerațiile cu activitățile dumneavoastră?

Nu interferă ..... limitare severă

Data .....  
pacient .....

Semnătură

Evaluare	Valoarea inițială	Data evaluării inițiale	Valoarea actuală
HAQ-DI			
VAS Raynaud			
VAS ulcerații			

### **Prescriptori**

**Medici din specialitatea reumatologie**

### **#M7**

**DCI: TAFAMIDIS**

#### **Indicații:**

tratamentul amiloidozei cu transtiretină la pacienți adulți cu polineuropatie simptomatică stadiul I pentru a întârzia progresia afectării neurologice periferice.

#### **Posologie și monitorizare:**

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în managementul pacienților cu polineuropatie determinată de amiloidoza cu transtiretină.

Doze: 20 mg o dată pe zi, administrată oral.

Tafamidis trebuie asociat terapiei standard utilizate pentru tratamentul pacienților cu polineuropatie familială amiloidotică cu transtiretină (TTR-FAP). În cadrul acestei terapii standard, medicii trebuie să monitorizeze pacienții și 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 pacienții supuși unui transplant hepatic.

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu insuficiență renală sau insuficiență hepatică ușoară și moderată. Administrarea tafamidis la pacienți cu insuficiență hepatică severă nu a fost studiată, ca urmare, se recomandă prudență.

#### **Grupe speciale de pacienți:**

- Copii și adolescenți:** nu există utilizare relevantă a tafamidis la copii și adolescenți.
- Vârstnici:** datele la pacienți vârstnici sunt foarte limitate; nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții vârstnici ( $\geq 65$  ani).
- Femeile aflate la vârsta fertilă** trebuie să utilizeze măsuri contraceptive corespunzătoare atunci când utilizează tafamidis.

#### **PRESCRIERE:**

Inițierea tratamentului cu tafamidis se va face numai după stabilirea cu certitudine a diagnosticului de **polineuropatie simptomatică determinată de amiloidoza cu transtiretină la pacienți adulți**, într-o clinică universitară de Neurologie sau/și de Hematologie, de către un medic primar/specialist neurolog sau hematolog, prin examen clinic și de laborator (examenul neuroelectrofiziologic efectuat de către un medic neurolog care are competență oficială în acest domeniu de explorări, este obligatoriu).

Tratamentul se poate acorda doar prin farmaciile cu circuit închis ale unităților 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 locuiește bolnavul. Cel puțin la 6 luni, medicul din teritoriu va trimite pacientul la control periodic pentru monitorizare clinică (și, după caz și de laborator), în clinica universitară în care s-a inițiat acest tip de tratament.

### **#M7**

**DCI: ROMIPILOSTINUM**



Ca urmare a variabilității interindividuale a răspunsului plachetar, la unii pacienți numărul de trombocite poate scădea brusc sub  $50 \times 10^9/l$  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 ( $200 \times 10^9/l$ ) și întreruperea tratamentului ( $400 \times 10^9/l$ ), conform raționamentului 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 crește la o valoare suficientă pentru a evita hemoragiile semnificative din punct de vedere clinic).
2. eșecul menținerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate
3. semne clinice și biologice de insuficiență hepatică
4. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
5. necomplianța pacientului

**PRESCRIPTORI** : medicii din specialitatea hematologie din unitățile 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:**

- Pacienți adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 4 ani sau peste, cu diagnostic de hiperfenilalaninemiei (HFA) cu fenilcetonurie (FCU), care au fost identificați că răspund la un astfel de tratament.
- Pacienți adulți, adolescent și copii de toate vârstele cu diagnostic de hiperfenilalaninemiei (HFA) cu deficit de tetrahidrobiopterină (BH4) care au fost identificați 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 și a ingestiei totale de proteine, pentru a asigura un control adecvat al concentrației plasmatică de fenilalanină și echilibrul nutrițional.

Deoarece HFA determinată fie de FCU, fie de deficitul de BH4, este o afecțiune cronică, odată ce se demonstrează răspunsul la tratament, se recomandă administrarea ca tratament de lungă durată.

##### **FCU**

Doza de inițiere a tratamentului cu sapropterina la pacienții adulți, adolescenți și copii cu FCU este de 10 mg/kg, o dată pe zi. Doza se poate ajusta, de obicei între 5 și 20 mg/kg/zi, pentru a obține și menține concentrațiile plasmatică adecvate de fenilalanină, recomandate de medic.

##### **Deficitul de BH4**

Doza de inițiere a tratamentului la pacienții adulți, adolescenți și 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 și zi.

##### **Ajustarea dozei**

Doza zilnică calculată pe baza greutății 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 ȘI PERIODICITATE)**

Concentrațiile plasmatice ale fenilalaninei trebuie determinate înainte de inițierea tratamentului, la o săptămână după începerea tratamentului cu doza de inițiere recomandată și săptămânal timp de peste o lună la fiecare ajustare a dozei.

Un răspuns satisfăcător este definit ca o reducere  $\geq 30\%$  a concentrațiilor plasmatice de fenilalanină sau atingerea obiectivelor terapeutice cu privire la concentrațiile plasmatice de fenilalanină definite pentru fiecare pacient în parte de către medicul curant. Pacienții care nu vor atinge acest nivel de răspuns în timpul perioadei test de o lună, trebuie considerați ca non-responsivi.

Evaluări clinice regulate (monitorizarea concentrațiilor plasmatice de fenilalanină și tirozină, a aportului nutrițional și a dezvoltării psihomotorii).

### **Criterii de excludere**

non-responsivi

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

**Prescriptori:** medici din specialitatea pediatrie din unitățile sanitare nominalizate pentru derularea programului, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate.

Tratamentul se poate acorda doar prin farmaciile cu circuit închis ale unităților sanitare care derulează acest program.

## **#M7**

### **DCI: PLERIXAFOR**

#### **Indicație**

În asociere cu G-CSF (factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite) pentru creșterea mobilizării de celule stem hematopoietice în sângele periferic pentru recoltarea în vederea transplantului autolog ulterior la pacienții cu limfom și mielom multiplu ai căror celule se mobilizează greu.

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

Doza recomandată de plerixafor este de 0,24 mg/kg și zi. Trebuie administrată prin injecție subcutanată cu 6 - 11 ore înainte de inițierea fiecărei afereze, după administrarea în prealabil, timp de 4 zile, a factorului de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF). Având în vedere creșterea expunerii odată cu creșterea greutatei corporale, doza de plerixafor nu trebuie să depășească 40 mg pe zi.

Se administrează timp de 2 - 4 (și până la 7) zile consecutive.

#### **Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

- Efecte hematologice

- Hiperleucocitoză

Administrarea de plerixafor în asociere cu G-CSF crește numărul de leucocite circulante, precum și populațiile de celule stem hematopoietice. În timpul tratamentului trebuie monitorizat numărul leucocitelor din sânge. Administrarea la pacienții cu numărul de neutrofile din sângele periferic peste  $50 \times 10^9/l$  trebuie efectuată pe baza evaluării clinice.

- Trombocitopenie

Trombocitopenia este o complicație cunoscută a aferezei și a fost observată la pacienții tratați cu plerixafor. Numărul de plachete trebuie monitorizat la toți pacienții tratați și supuși aferezei.

- Reacții alergice

Plerixafor a fost mai puțin frecvent asociat cu potențiale reacții sistemice legate de injectarea subcutanată, cum sunt urticarie, tumefacție periorbitală, 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 precauție adecvate din cauza riscului de apariție a acestor reacții.

- **Reacții vasovagale**

După injectarea subcutanată, pot apărea reacții vasovagale, hipotensiune arterială ortostatică și/sau sincopă. Trebuie luate măsuri de precauție adecvate din cauza riscului de apariție a acestor reacții.

- **Splenomegalie**

Posibilitatea ca plerixaforul în asociere cu G-CSF să provoace mărirea splinei nu poate fi exclusă. Din cauza apariției 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 și/sau dureri scapulare sau în umăr trebuie evaluate din punct de vedere al integrității splinei.

- **Sodiu**

Mozobil conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) pe doză, adică practic "nu conține sodiu".

**Criterii de excludere din tratament**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

**Prescriptori:** medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz.

**#B**

ANEXA 2

Anexa nr. 2 se găsește în Ordinul ministrului sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008 - Partea a II-a.

-----