

ANEXE din 10 martie 2015

la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 275/162/2015 privind modificarea și completarea anexei nr. 1 la Ordinul ministrului sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 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

EMITENT: MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE

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

Data intrării în vigoare : 12 martie 2015

ANEXA 1

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

"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 γ când dieta și exercițiul fizic plus agoniștii PPAR γ în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat.

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

ANEXA 2

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

"I. Criterii de includere în tratamentul specific:

A Exenatida este indicată în tratamentul diabetului zaharat tip 2, în asociere cu metformină 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%.

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

ANEXA 3

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

"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 γ când dieta și exercițiul fizic plus agoniștii PPAR γ în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat.

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

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

"I. Criterii de includere în tratamentul specific:

A Exenatida este indicată în tratamentul diabetului zaharat tip 2, în asociere cu metformină 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%.

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

3. La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 27 cod (AE01E); PROTOCOL DE PRESCRIERE ÎN DIABETUL ZAHARAT, după protocolul terapeutic pentru SITAGLIPTINA (inhibitor dipeptidil-peptidazei 4), se introduce patru noi protocoale, protocolul DCI: Saxagliptinum, protocolul DCI: Dapaglifozinum, protocolul DCI: COMBINAȚII (SITAGLIPTINUM + METFORMINUM) și protocolul DCI: COMBINAȚII (SAXAGLIPTINUM + METFORMIN) (concentrația 2,5mg/1000mg) cu următorul cuprins:

"DCI: SAXAGLIPTINUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Saxagliptina este indicată la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu T2DM în vederea ameliorării controlului glicemic

1. în terapia orală dublă în asociere cu:

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

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

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

II. Doze și mod de administrare

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

III. Monitorizarea tratamentului

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici;

- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică

- paraclinic: parametri de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametri funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, antecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP4.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Pancreatită. După punerea pe piață a saxagliptinului s-au raportat spontan cazuri de reacții adverse de tipul pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală persistentă, severă.

Insuficiență renală. Este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă. Saxagliptinul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă și nu este recomandată utilizarea la pacienții cu boală renală în stadiul terminal.

Insuficiență hepatică. Saxagliptinul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

VI. Retratament. decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

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

DCI: DAPAGLIFOZINUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific

Dapagliflozin este indicat la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, cu T2DM pentru ameliorarea controlului glicemic

tratament adjuvant asociat (dubla terapie)

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

II. Doze și mod de administrare

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

III. Monitorizarea tratamentului

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici.

- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică

- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

Dapagliflozin este contraindicată la pacienți cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale. Dapagliflozin nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

Insuficiență renală. Eficacitatea dapagliflozin este dependentă de funcția renală, iar eficacitatea este redusă la pacienții care au insuficiență renală moderată și probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă. Din grupul subiecților cu insuficiență renală moderată o proporție mai mare de subiecți tratați cu dapagliflozin a avut reacții adverse legate de creșterea concentrației plasmatice a creatininei, fosforului, hormonului paratiroidian și hipotensiune arterială, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo. Utilizarea Dapagliflozin nu este recomandată la pacienți cu insuficiență renală moderată până la severă. Se recomandă monitorizarea funcției renale înainte de inițierea tratamentului cu dapagliflozin și apoi cel puțin o dată pe an înainte de inițierea tratamentului concomitent cu medicamente care pot reduce funcția renală și apoi periodic, în cazul unei funcții renale apropiată de stadiul moderat al insuficienței renale, de cel puțin 2-4 ori pe an. Dacă funcția renală scade sub $ClCr < 60$ ml/min sau $RFGe < 60$ ml/min/1,73 mp, tratamentul cu dapagliflozin trebuie întrerupt.

Insuficiența hepatică. Experiența obținută din studiile clinice efectuate la pacienții cu insuficiență hepatică este limitată.

VI. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

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

DCI: COMBINAȚII (SITAGLIPTINUM + METFORMINUM)

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Combinatia (sitagliptina+metformin) este indicată la pacienții adulți, diagnosticați cu T2DM, ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic, în vederea ameliorării controlului glicemic:

- la pacienți controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care au fost deja tratați cu asocierea dintre sitagliptin și metformin.
- La pacienții controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin și o sulfoniluree -terapie triplă
- La pacienții controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin și un agonist PPAR γ (tiazolidindionă)-terapie triplă
- La pacienții la care doza stabilă de insulină și metformin în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat - terapie triplă

II. Doze și mod de administrare

Doza tratamentului antihiperglicemic cu Combinația (sitagliptina+metformin) trebuie individualizată în funcție de regimul actual al pacientului, eficacitate și tolerabilitate, fără a se depăși doza zilnică maximă recomandată de 100 mg sitagliptin.

III. Monitorizarea tratamentului:

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în

diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici;

- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

Combi-nația (sitagliptina+metformin) este contraindicat la pacienți cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți, cetoacidoză diabetică, precomă diabetică, insuficiență renală moderată și severă, condiții acute cu potențial de alterare a funcției renale, boală acută sau cronică, care ar putea determina hipoxie tisulară, insuficiență hepatică, intoxicație alcoolică acută, alcoolism, alăptare.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale. Combi-nația (sitagliptina+metformin) nu trebuie utilizată la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Pancreatită. După punerea pe piață au fost raportate spontan reacții adverse de pancreatită acută. Pacienții trebuie informați despre simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă.

Insuficiență renală. Metforminul și sitagliptinul sunt cunoscute a fi excretate prin rinichi în mod substanțial. Acidoza lactică asociată cu metformin se intensifică cu gradul de afectare al funcției renale, de aceea, concentrațiile serice de creatinină trebuie determinate cu regularitate: cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală, cel puțin de două până la patru ori pe an la pacienții cu valori ale creatininei serice la sau peste limita superioară a valorilor normale și la pacienții vârstnici.

VI. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

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

DCI: COMBI-NAȚII (SAXAGLIPTINUM + METFORMIN) (concentrația 2,5mg/1000mg)

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Combi-nația (saxagliptina+metformin) este indicată la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu T2DM în vederea ameliorării controlului glicemic la cei inadecvat controlați cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care sunt deja tratați cu combinația de saxagliptin și metformin sub formă de comprimate separate.

II. Doze și mod de administrare

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

III. Monitorizarea tratamentului

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici

- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea

tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, antecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP4, cetoacidoză diabetică, pre-comă diabetică, insuficiență renală moderată și severă (clearance al creatininei < 60 ml/min), condiții medicale acute cu potențial de afectare a funcției renale (deshidratare, infecție severă, șoc), suferință acută sau cronică ce poate determina hipoxie tisulară, insuficiență hepatică, intoxicație acută cu alcool etilic, alcoolism, alăptare.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale. Combinația (saxagliptina+metformin) nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Pancreatită. După punerea pe piață a saxagliptinului s-au raportat spontan cazuri de reacții adverse de tipul pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală persistentă, severă.

Insuficiență renală. Deoarece metforminul este excretat renal, concentrațiile serice de creatinină trebuie determinate în mod regulat: cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală și de cel puțin două până la patru ori pe an la pacienții cu concentrații plasmatiche ale creatininei la sau peste limita superioară a normalului și la pacienții vârstnici. Este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă. Saxagliptinul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă și nu este recomandată utilizarea la pacienții cu boală renală în stadiul terminal.

VI. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

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

ANEXA 4

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

"II. Doze și mod de administrare

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

Capsulele moi se administrează oral, la 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.

Doza și frecvența administrării 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."

ANEXA 5

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

"VIII. PRESCRIPTORI

- medici hematologi
- medici de specialitate cu competență în hematologie
- medici de specialitate anestezie și terapie intensivă
- medici pediatric"

ANEXA 6

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

"VIII. PRESCRIPTORI

- medici hematologi
- medici de specialitate cu competență în hematologie
- medici de specialitate anestezie și terapie intensivă
- medici pediatric"

ANEXA 7

1. La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 83 cod (L004C) DCI: BEVACIZUMABUM, punctul I, Definiția afecțiunii se modifică și va avea următorul cuprins:

"I. Definiția afecțiunii

- cancer colorectal
- cancer mamar"

2. La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 83 cod (L004C) DCI: BEVACIZUMABUM, punctul III, Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinicoparaclinici etc.) se modifică și va avea următorul cuprins:

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

1. Cancer colorectal:

- a) pacienți cu sau fără tratament anterior pentru stadiul metastatic;
- b) vârsta > 18 ani
- c) funcție hepatică, renală și cardiovasculară în limite normale

2. Cancer mamar:

- a) Cancer mamar documentat citologic/histopatologic
- b) Stadiu metastatic documentat imagistic
- c) Vârsta > 18 ani"

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

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

1. Cancer colorectal:

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

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

2. Cancer mamar

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

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

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

ANEXA 8

La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 85, cod (L012C), DCI: BORTEZOMIBUM, punctul 3. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinicoparaclinici etc.), se modifică și va avea următorul cuprins:

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

a. indicat ca monoterapie sau în asociere cu doxorubicină lipozomală pegilată sau dexametazonă la pacienții adulți cu mielom multiplu progresiv la care s-a administrat anterior cel puțin un tratament și cărora li s-a efectuat un transplant de celule stem hematopoietice sau nu au indicație pentru un astfel de transplant.

b. indicat în asociere cu melfalan și prednison la pacienții adulți cu mielom multiplu netratați anterior, care nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stem hematopoietice.

c. indicat în asociere cu dexametazonă sau cu dexametazonă și talidomidă pentru inițierea tratamentului pacienților adulți cu mielom multiplu netratați anterior, care sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stem hematopoietice.

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

a. Mielom multiplu progresiv (pacienți tratați cu cel puțin o terapie anterioară)

a.1 Monoterapie. Doza de bortezomib recomandată la început este de 1,3 mg/mp 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 bortezomib trebuie să treacă cel puțin 72 de ore. Se recomandă ca pacienții cu un răspuns complet confirmat să primească 2 cicluri adiționale de bortezomib 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

a.2 Asocierea terapeutică cu doxorubicina lipozomală pegilată

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

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

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

a.3 Asocierea terapeutică cu dexametazonă

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

b. Mielom multiplu (pacienți netratați anterior)

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

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

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

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

b.2.1 Asocierea terapeutică cu dexametazonă

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

b.2.2 Asocierea terapeutică cu dexametazonă și talidomidă

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

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

Se administrează patru cicluri ale acestei asocieri terapeutice. Se recomandă administrarea a 2 cicluri suplimentare la pacienții care au cel puțin un răspuns parțial."

ANEXA 9

La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 93, cod (L026C), DCI: TRASTUZUMABUM, punctul II Stadializarea afecțiunii și punctul IV Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament), se modifică și vor avea următorul cuprins:

"II. Stadializarea afecțiunii:

1. stadiile I, II și III (tratament adjuvant)
2. stadiul III A, B, inclusiv inflamator sau tumori cu diametrul peste 2 cm (tratament neoadjuvant)

.....

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

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

ANEXA 10

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 97, cod (L031C), DCI: ERLLOTINIBUM, se modifică și va avea următorul cuprins:

"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 > 18 ani

- 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 (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

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

I. Definiția afecțiunii - Cancer pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici:

II. Indicații

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

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

3. tratamentul pacienților cu NSCLC local avansat sau metastazat, după eșecul terapeutic a cel puțin unui regim de chimioterapie anterior.

III. Stadializarea afecțiunii - NSCLC avansat local sau metastazat

IV. Criterii de includere:

a. NSCLC local avansat/metastatic

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

c. Toate subtipurile histopatologice de NSCLC.

d. prezenta mutațiilor activatoare ale EGFR, numai pentru pacienții netratați anterior sau în timpul primei linii de chimioterapie

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

VI. Monitorizarea tratamentului:

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

VII. Criterii de excludere din tratament:

a. Femei însărcinate.

b. 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 Erlotinibum nu mai trebuie continuată.

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."

ANEXA 11

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

"TRATAMENT

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

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

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

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

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

ANEXA 12

La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 102 cod (L037C) DCI: CETUXIMABUM, paragraful Definiția afecțiunii și paragraful Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.), se modifică și vor avea următorul cuprins:

"DEFINIȚIA AFECȚIUNII: cancer colorectal metastatic care prezintă gena RAS de tip sălbatic și care exprimă receptorul pentru factorul de creștere epidermică (RFCE)

.....

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

Cetuximab este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer colorectal metastatic care prezintă gena RAS de tip sălbatic și care exprimă receptorul pentru factorul de creștere epidermică (RFCE):

- ca tratament de primă linie, în asociere cu FOLFOX/FOLFIRI
- în asociere cu irinotecan, în caz de eșec al terapiei cu irinotecan."

ANEXA 13

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

"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/mp, perfuzată în decurs de două ore, după aproximativ 30 minute de la terminarea perfuziei de pemetrexed, în prima zi a fiecărei cure de 21 zile.

Pentru a scădea toxicitatea, pacienților tratați cu pemetrexed trebuie să li se administreze și suplimentare vitaminică. Pacienții trebuie să primească zilnic, pe cale orală, acid folic sau un produs cu multivitamine care să conțină acid folic (350 -1000 micrograme). În cele șapte zile anterioare primei doze de pemetrexed trebuie administrate cel puțin cinci doze de acid folic, iar administrarea trebuie să continue pe întregul parcurs al terapiei și timp de 21 zile după ultima doză de pemetrexed.

Pacienților trebuie, de asemenea, să li se administreze o doză intramusculară de vitamina B12 (1000 micrograme) în săptămâna anterioară primei doze de pemetrexed și o dată la fiecare trei cicluri după aceasta. Următoarele injecții de vitamină B12 se pot administra în aceeași zi cu pemetrexed.

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 ≥ 1500 celule/mmc, iar trombocitele trebuie să fie ≥ 100000 celule/mmc.

- Clearance-ul creatininei trebuie să fie ≥ 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 ≤ 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.

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 metastatic, având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase.

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

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

A. tratament de primă linie

Schema terapeutică recomandată: PEMETREXED + cisplatin

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/mp, perfuzată în decurs de două ore, după aproximativ 30 minute de la terminarea perfuziei de pemetrexed, în prima zi a fiecărei cure de 21 zile.

B monoterapie

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

Pentru a scădea toxicitatea, pacienților tratați cu pemetrexed atât în prima linie cât și în monoterapie în linia II-a și întreținere trebuie să li se administreze și suplimentare vitaminică. Pacienții trebuie să primească zilnic,

pe cale orală, acid folic sau un produs cu multivitamine care să conțină acid folic (350 -1000 micrograme). În cele șapte zile anterioare primei doze de pemetrexed trebuie administrate cel puțin cinci doze de acid folic, iar administrarea trebuie să continue pe întregul parcurs al terapiei și timp de 21 zile după ultima doză de pemetrexed. Pacienților trebuie, de asemenea, să li se administreze o doză intramusculară de vitamina B12 (1000 micrograme) în săptămâna anterioară primei doze de pemetrexed și o dată la fiecare trei cicluri după aceasta.

Următoarele injecții de vitamină B12 se pot administra în aceeași zi cu pemetrexed.

V. Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Alăptarea
- Vaccinarea concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene.
- pentru orice tip de toxicitate hematologică sau nehematologică de grad 3 sau 4, după 2 scăderi succesive ale dozelor
- neurotoxicitate de grad 3 sau 4.
- progresie a bolii

VI. Monitorizarea tratamentului:

• Înaintea fiecărei administrări a chimioterapiei se monitorizează: hemogramă completă, incluzând formula leucocitară (FL) 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 ≥ 1500 celule/mm³, iar trombocitele trebuie să fie ≥ 100000 celule/mm³.

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

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

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

VII. Prescriptori: medici specialiști în Oncologie Medicală"

ANEXA 14

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

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

HEPATITA CRONICĂ CU VHB

1. HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI NAIVI

1.1.Criterii de includere în tratament:

- biochimic:
 - ALT peste valoarea normală
- virusologic:
 - AgHBs pozitiv - la două determinări succesive la mai mult de 6 luni interval între determinări
 - Indiferent de prezența sau absența AgHBe

- IgG antiHVD negativ;
- ADN-VHB \geq 2000 UI/ml

● Evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest, Fibroscan sau PBH, tuturor pacienților cu ALT normal și viremie VHB $>$ 2000 ui/ml, la inițierea medicației antivirale. Dacă evaluarea histologică arată cel puțin F1 sau A1 pacienții sunt eligibili pentru medicația antivirală (prin urmare oricare dintre situațiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicație de terapie antivirală la viremie $>$ 2000 ui/ml). În cazul în care se utilizează Fibroscan este necesară o valoare de cel puțin 7 KPa.

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

1.2. Opțiuni terapeutice la pacientul naiv

● Entecavir

- Doza recomandată: 0,5 mg/zi

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

- Observații

La pacientul cu insuficiență renală doza de entecavir trebuie adaptată în funcție de clearance-ul la creatinină (tabel 1)

● Tenofovir

- Doza recomandată: 245 mg/zi

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

- Observații

- În cazul schemelor terapeutice conținând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de inițierea terapiei precum și monitorizarea funcției renale (clearance-ul creatininei și concentrația plasmatică de fosfat) la interval de patru săptămâni în primul an de tratament, și, ulterior, la interval de trei luni. La pacienții care prezintă risc de a dezvolta insuficiență renală, inclusiv pacienții care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcției renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienți cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienții cu afectare renală anterior inițierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opțiune terapeutică, cu doze adaptate la clearance-ul la creatinină.

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

● Adefovir

- Doza recomandată: 10 mg/zi

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

- Observații:

- În cazul schemelor terapeutice conținând adefovir se recomandă calcularea clearance-ului la creatinină înaintea inițierii terapiei, la toți pacienții. La pacienții cu funcție renală normală, se monitorizează creatinina și fosfatul seric la fiecare 3 luni în primul an de tratament și la 6 luni ulterior.

Experiența clinică la pacienții în vârstă de peste 65 de ani este limitată

- pentru pacienții cu insuficiență renală nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de adefovir. Dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile se poate administra adefovir în funcție de clearance-ul la creatinină după cum este prezentat în tabelul 1

- Lamivudina

- Doza recomandată: 100 mg/zi

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

- Observații:

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

Tabel 1 - Adaptarea dozelor de analogi nucleozidici/nucleotidici (ANN) în funcție de clearance-ul la creatinina

T

Clearance-ul creatininei (ml/min)	Entecavir *)		Adefovir	Tenofovir
	Pacienți naivi la ANN	Pacienți cu rezistență la lamivudina sau ciroză		
>50	0,5 mg/zi	1 mg/zi	10 mg/zi	245 mg/zi
30-49	0,25 mg/zi sau 0,5mg la 48h	0,5 mg/zi	10 mg la 48h	245mg la 48h
10-29	0,15 mg/zi sau 0,5mg la 72h	0,3 mg/zi sau 0,5 mg la 48h	10 mg la 72h	245 mg la 72-96h
<10 mg	0,05mg/zi sau 0,5 mg la 5-7 zile	0,1 mg/zi sau 0,5 mg la 72h	Nu se recomanda	Nu se recomanda
pacienți hemodializați **)	0,05mg/zi sau 0,5 mg la 5-7 zile	0,1 mg/zi sau 0,5 mg la 72h	10 mg la 7 zile	245 mg la 7 zile

ST

*) la doza <0,5 mg de entecavir se recomandă soluție orală. Dacă soluția orală nu este disponibilă se vor administra comprimate cu spațierea dozelor

**) în zilele cu hemodializă entecavirul se va administra după ședința de hemodializă

- Interferon pegylat alfa-2a *2)

- Doza recomandată: 180 mcg / săptăm

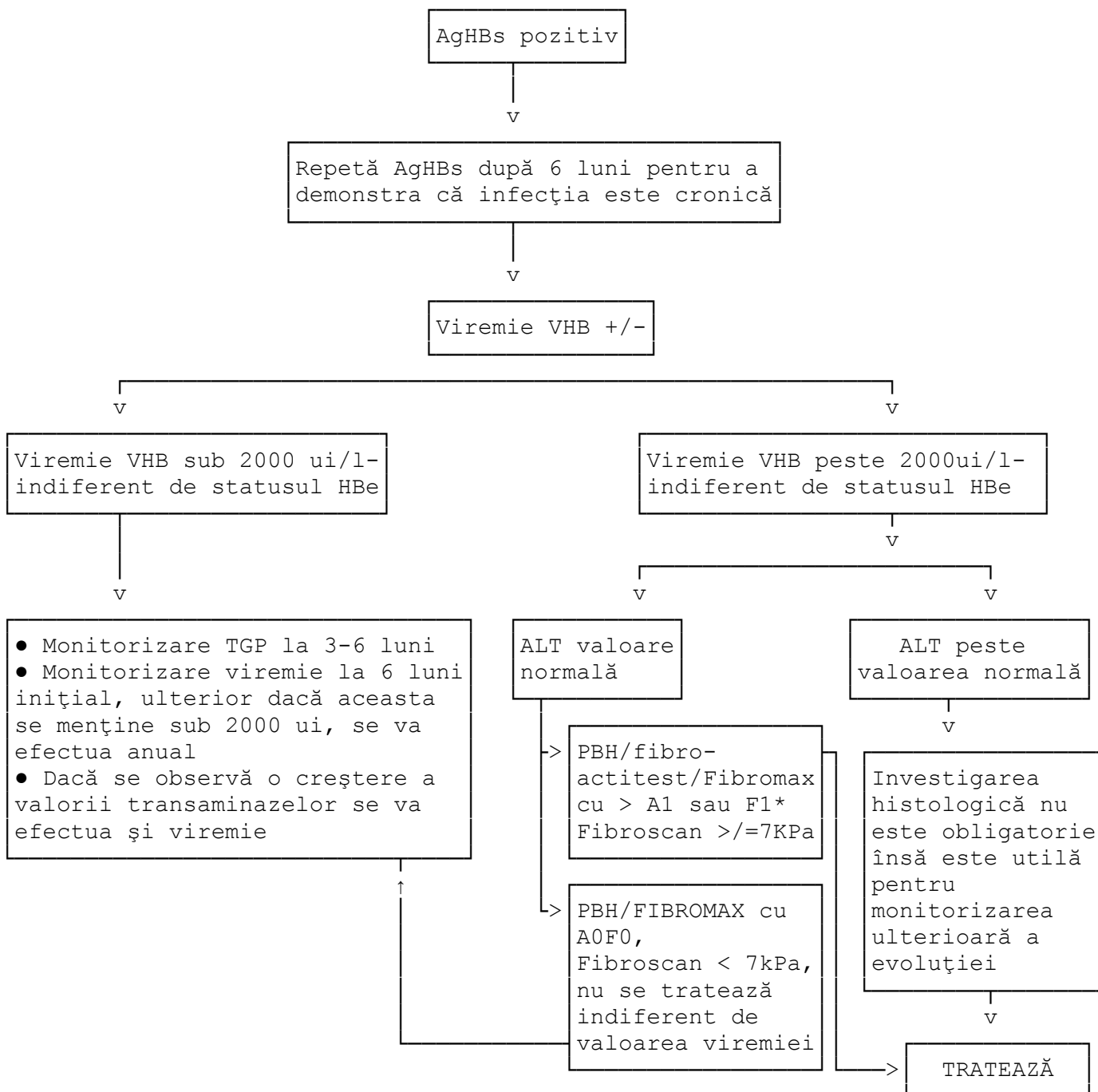
- Durata terapiei: 48 de săptămâni

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

1.3. Decizia terapeutică inițială - algoritm (fig.1)

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

T



ST

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

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

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

T

Tip de răspuns	Definiție
Lipsa de răspuns	Lipsa scăderii cu cel puțin 1log10 după 12 spt de terapie a viremiei Lipsa scăderii cu cel puțin 2 log 10 după 24 spt de terapie a viremiei
Răspuns virusologic	Viremie nedetectabilă după 48 spt de terapie
Răspuns parțial	<p>Scăderea cu mai mult de 2 log a viremiei VHB fără obținerea nedetectabilității la 24 de săptămâni de terapie</p> <p>- pentru pacienții care primesc antiviralele cu bariera genetica joasă (Lamivudina) și care au viremie detectabilă la 48 spt se impune schimbarea terapiei antivirale - rezistență la lamivudina - ideal a se administra tenofovir. Dacă tenofovir este indisponibil, atunci se va asocia adefovir, păstrându-se lamivudina</p> <p>- pentru pacienții care primesc antivirale cu bariera genetică înaltă (Adefovir, Tenofovir, Entecavir) și care au viremie detectabilă la 48 de spt însă dinamica viremiilor arată o scădere evidentă a valorilor acestora, se poate continua schema terapeutică. Se consideră că o viremie de sub 1000ui/ml este o viremie acceptabilă pentru continuarea terapiei. Dacă după 6 luni se constată că viremia are tendință la creștere, este necesară înlocuirea schemei antivirale. Va fi considerată eșec terapeutic doar situația în care viremia înregistrează o valoare sub 1000 ui/ml însă a scăzut cu mai puțin de 2 log 10 față de valoarea anterioară terapiei.</p> <p>- rezistența la adefovir - ideal a se înlocui cu tenofovir + adăugarea unui al doilea medicament la care nu e descrisă rezistența încrucișată (lamivudina, entecavir) - rezistența la entecavir - se va adăuga tenofovir - rezistența la tenofovir - deși nu a fost semnalată până în prezent, se recomandă asocierea unui al doilea antiviral la care nu e descrisă rezistența încrucișată (lamivudina, entecavir)</p>
Breakthrough virusologic	creșterea cu mai mult de 1 log 10 a viremiei HBV față de nadir(

ST

- Evaluarea răspunsului inițial se face la 6 luni de terapie prin

determinarea:

- ALT
- ADN-VHB. Dacă acesta nu a scăzut cu mai mult de 2 log₁₀, se consideră rezistență primară și se oprește tratamentul.

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

- La 6 luni interval până la obținerea unei viremii nedetectabilă
- Anual pentru pacienții care au ajuns la viremie nedetectabilă

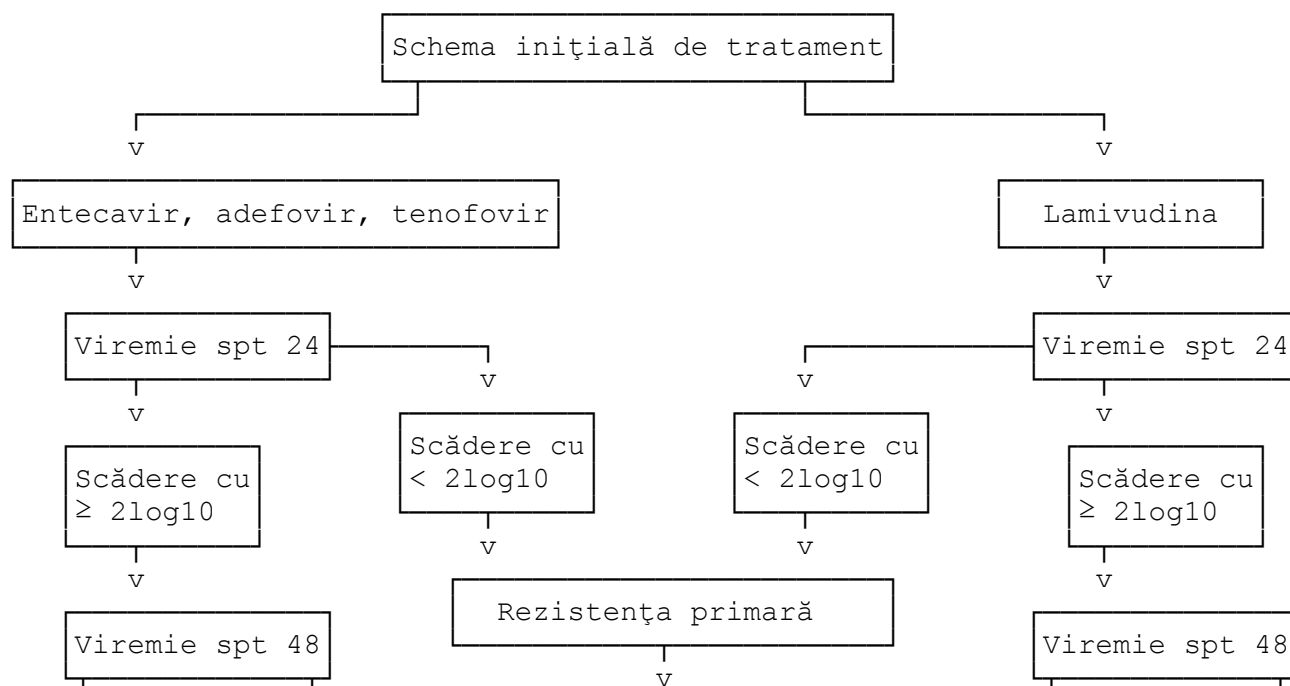
Această evaluare va cuprinde

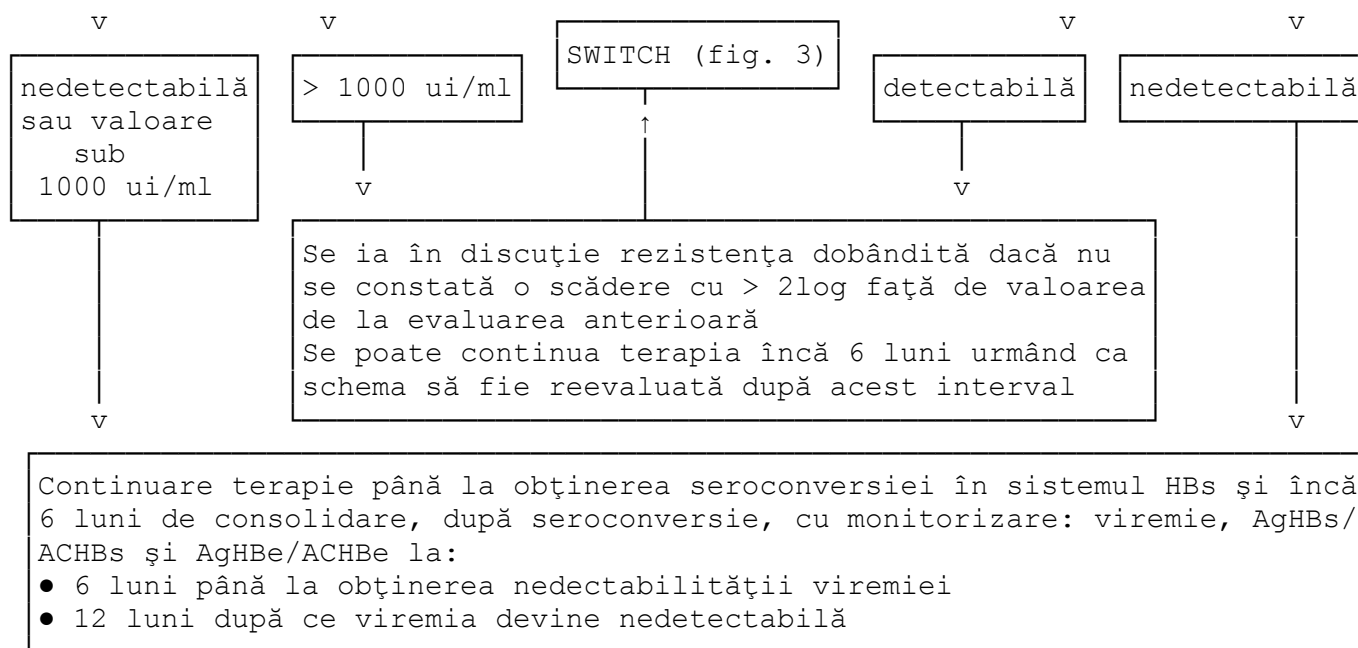
- ALT;
- AgHBs/ACHBs; AgHBe/ACHBe pentru în cazul pacienților cu AgHBe pozitiv.
- ADN-VHB.
- În funcție de răspunsul biochimic și virusologic tratamentul se va opri sau se va putea continua până la seroconversia HBs
- Creșterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creșterea viremiei la o valoare mai mare de 1000 ui/ml sub tratament se consideră rezistență și lipsă de răspuns terapeutic.
- Rezistența și lipsa de răspuns impun reevaluarea pacientului și luarea unei noi decizii terapeutice.
- Dispariția AgHBs în absența apariției AC anti HBs va impune continuarea tratamentului până la apariția AC anti HBs
- Apariția Ac anti HBs impune continuarea pentru încă 6 luni a terapiei antivirale și apoi, oprirea terapiei

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

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

T



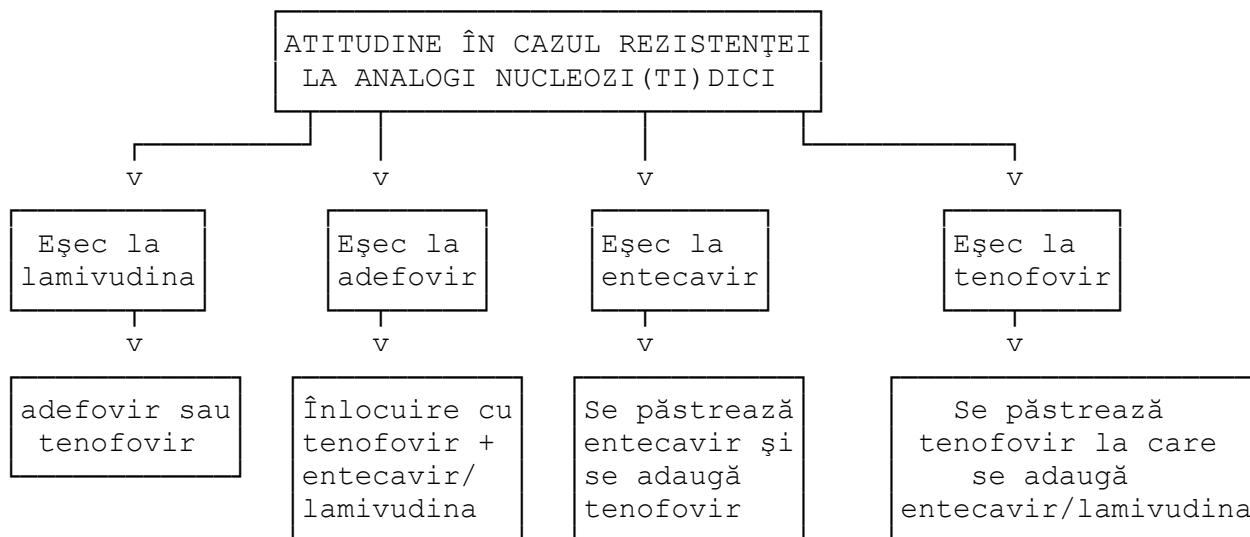


ST

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

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

T



ST

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

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

Tabel 3 - Tipuri de răspuns la tratamentul cu interferon

T

Tip de răspuns	Definiție
Lipsa de răspuns	<ul style="list-style-type: none"> ● scăderea viremiei cu [cel] mai puțin 2 log 10 față de valoarea inițială după 24 spt de tratament
Răspuns virusologic	<ul style="list-style-type: none"> ● scăderea viremiei cu cel puțin 2log 10 față de valoarea inițială după 24 spt de tratament ● viremie HBV sub 2000 ui/ml la 48 de săptămâni de terapie
Răspuns serologic	<ul style="list-style-type: none"> ● seroconversie în sistem HBe pentru pacienții HBe pozitivi ● seroconversie HBs pentru pacienții HBe negativi

ST

- Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon pegylat alfa 2a: (fig 4)
- pentru pacienții cu hepatita cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe și ACHBe la 24, 48 spt de tratament și la 24 spt post-terapie
- verificarea viremiei la 24 spt, la 48 spt și la 24 spt după terminarea terapiei
- inițierea unei noi scheme terapeutice după tratamentul cu interferon/analogi se va face la mai mult de 24 spt de la terminarea terapiei cu îndeplinirea criteriilor de inițiere (reevaluare histologică, virusologică și biochimică la momentul solicitării noii scheme terapeutice)

Evaluare în timpul terapiei:

- Dacă în spt 24 viremia HBV nu a scăzut cu cel puțin 2log10 se recomandă înlocuirea cu analogi nucleozidici/nucleotidici
- Dacă se constată scăderea viremiei cu 2log10 față de baseline în spt 24, se poate continua terapia cu peginterferon alfa 2a

Evaluare după terminarea terapiei antivirale:

- Dacă la terminarea terapiei viremia este > 2000 ui/ml atunci se recomanda înlocuirea cu analogi nucleotidici/nucleozidici.
- Dacă viremia HBV se menține sub 2000 ui/ml și se constată reducerea activității necroinflamatorii față de momentul inițial, nu se va utiliza o noua schema terapeutică iar pacientul va fi monitorizat anual.
- Dacă viremia HBV este detectabilă indiferent de valoare și se constată creșterea necroinflamației sau a gradului de fibroză față de baseline, pacientul va primi o schema terapeutică conținând analogi nucleotidici/nucleozidici.

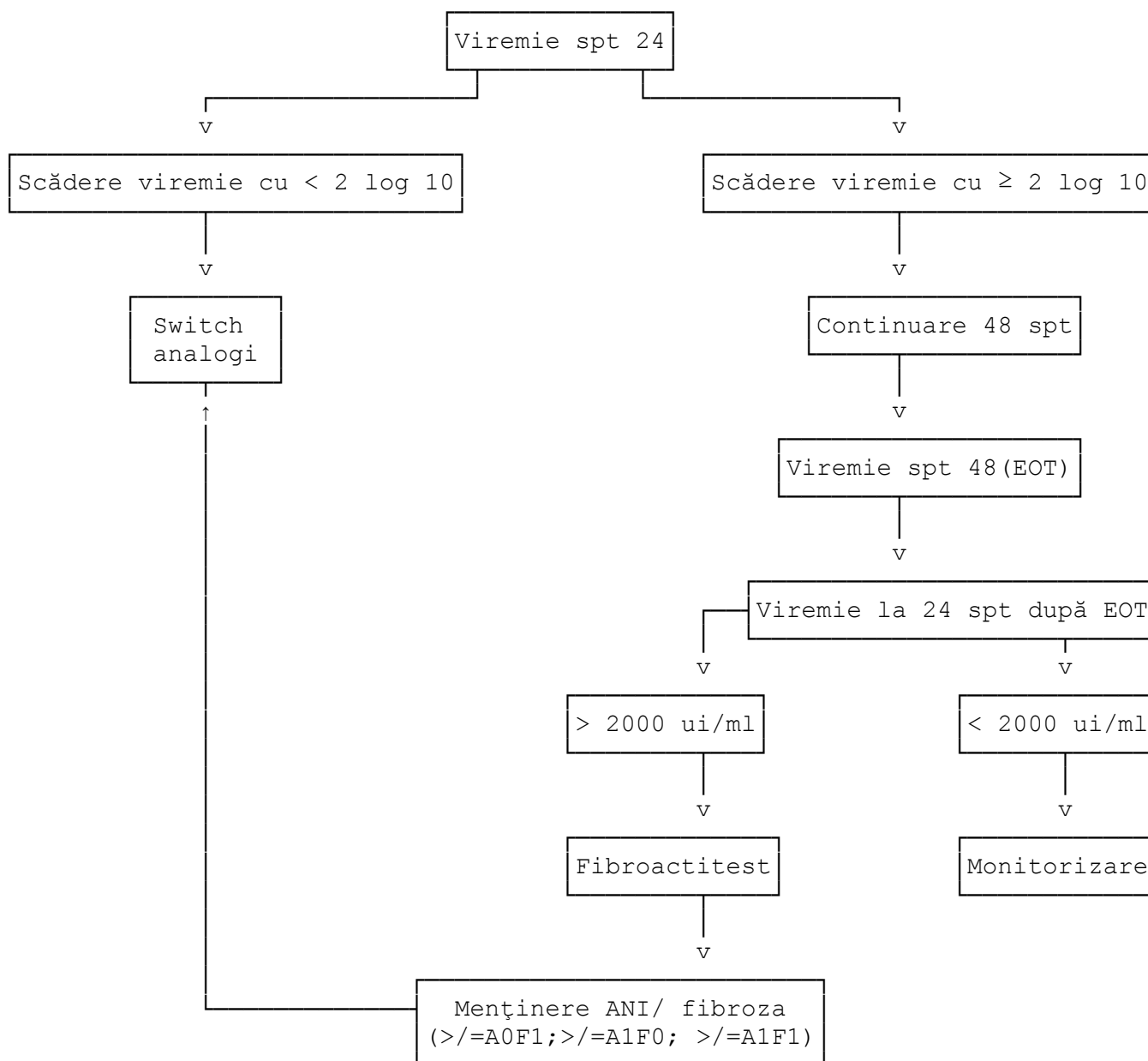
Monitorizarea terapiei antivirale cu peginterferon alfa 2a - algoritm terapeutic (fig.4)

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

T

Peginterferon alfa 2a

v



ST

2. HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI PRETRATAȚI

Categoriile de pacienți pretratați:

I. Pacienți pretratați cu lamivudină

Criterii de includere în tratament:

- Identice cu pacienții naivi

a. Terapie cu lamivudina oprită cu mai mult de 6 luni anterior (fără a putea demonstra [eșecul] rezistența la lamivudină)

Opțiuni terapeutice

- Entecavir

- Doza recomandată: 1 mg/zi *1)

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

- Se adaptează doza la clearance-ul la creatinina (vezi tabel 1)

*1) - în cazul pacienților cu eșec la lamivudina, rata de răspuns virusologic (viremie <300copii/ml) la doar 30-40% dintre subiecți, AASLD, EASL, APSL recomandă tenofovir sau adefovir. Se poate utiliza entecavir 1mg doar la pacienții care au fost pretratați cu lamivudina (și la care lamivudina a fost oprită de peste 6 luni) fără a putea demonstra rezistența la aceasta.

sau

● Adefovir *2)

- Doza recomandată: 10 mg/zi

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

● În cazul schemelor terapeutice conținând adefovir se recomandă calcularea clearance-ului la creatinină înaintea inițierii terapiei, la toți pacienții. La pacienții cu funcție renală normală, se monitorizează creatinina și fosfatul seric la fiecare 3 luni în primul an de tratament și la 6 luni ulterior. Experiența clinică la pacienții în vârstă de peste 65 de ani este limitată

● pentru pacienții cu insuficiență renală nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de adefovir. Dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile se poate administra adefovir în funcție de clearance-ul la creatinină după cum este prezentat în tabelul 1

*2) - ideal este a se asocia adefovir cu lamivudina pentru a scădea riscul de rezistență la adefovir

Nu este influențat de un eșec anterior la lamivudina

sau

● Tenofovir *3)

- Doza recomandată: 245 mg/zi

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

- În cazul schemelor terapeutice conținând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de inițierea terapiei precum și monitorizarea funcției renale (clearance-ul creatininei și concentrația plasmatică de fosfat) la interval de patru săptămâni în primul an de tratament, și, ulterior, la interval de trei luni. La pacienții care prezintă risc de a dezvolta insuficiență renală, inclusiv pacienții care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcției renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienți cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienții cu afectare renală anterior inițierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opțiune terapeutică, cu doze adaptate la clearance-ul la creatinină.

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

*3) Nu este influențat de un eventual eșec anterior la lamivudina

Sau

- Interferon pegylat alfa-2a *4)
- Doza recomandată: 180 mcg/săpt
- Durata terapiei: 48 de săptămâni

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

b. Pacienți cu lipsă de răspuns sau eșec terapeutic în timpul terapiei cu lamivudină

Criterii de includere în tratament:

Pacienții la care se semnalează eșec în timpul terapiei cu lamivudină, fiind evidentă instalarea rezistenței, se vor trata cu:

Opțiuni terapeutice

- Adefovir *2)

- Doza recomandată: 10 mg/zi

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

● În cazul schemelor terapeutice conținând adefovir se recomandă calcularea clearance-ului la creatinină înaintea inițierii terapiei, la toți pacienții. La pacienții cu funcție renală normală, se monitorizează creatinina și fosfatul seric la fiecare 3 luni în primul an de tratament și la 6 luni ulterior. Experiența clinică la pacienții în vârstă de peste 65 de ani este limitată

● pentru pacienții cu insuficiență renală nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de adefovir. Dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile se poate administra adefovir în funcție de clearance-ul la creatinină după cum este prezentat în tabelul 1

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

sau

- Tenofovir

- Doza recomandată: 245 mg/zi

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

- În cazul schemelor terapeutice conținând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de inițierea terapiei precum și monitorizarea funcției renale (clearance-ul creatininei și concentrația plasmatică de fosfat) la interval de patru săptămâni în primul an de tratament, și, ulterior, la interval de trei luni. La pacienții care prezintă risc de a dezvolta insuficiență renală, inclusiv pacienții care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcției renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienți cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienții cu afectare renală anterior inițierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opțiune terapeutică, cu doze adaptate la clearance-ul la creatinină.

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

Sau

- Interferon pegylat alfa-2a *4)

- Doza recomandată: 180 mcg/săpt
- Durata terapiei: 48 de săptămâni

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

Evaluarea sub tratament se va face ca și în cazul pacienților naivi.

II. Pacienți pretratați cu alți analogi nucleozidici/nucleotidici
Decizia terapeutică va fi similară cu cea de la pacientul naiv (vezi fig.3).
Evaluarea sub tratament se va face ca și în cazul pacienților naivi.

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

Criterii de includere în tratament:

- Se evaluează și se tratează cu analogi nucleozidici/nucleotidici ca și pacienții naivi.

3. CIROZA HEPATICĂ COMPENSATĂ

Criterii de includere în tratament

- viremie detectabilă, indiferent de valoare
- IgG anti-VHD negativ;
- ciroză demonstrată histologic (PBH, Fibromax sau Fibroscan)

Opțiuni terapeutice

- Entecavir

- Doza recomandată- 0,5 mg/zi
- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie
- Doza adaptată la clearance-ul la creatinina (tabel 1)

Sau

- Adefovir

- Doza recomandată: 10 mg/zi
- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie,
- Doza adaptată la clearance-ul la creatinină (Tabel 1)

Ideal a se asocia cu lamivudina

Sau

- Lamivudină

- Doza recomandată: 100 mg/zi
- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie
- Doar în cazul pacienților naivi cu vârsta peste 70 de ani

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, adefovir sau lamivudină

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

- Transaminazele vor fi monitorizate la 6 luni. Creșterea transaminazelor va impune verificarea viremiei VHB

- Criteriile de stop tratament sau de înlocuire a acestuia sunt aceleași ca și în cazul pacientului cu hepatită cronică.

4. CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ

Criterii de includere în tratament:

- ADN-VHB pozitiv indiferent de valoare
- IgG anti-VHD negativ.
- Ciroză clasa Child Pough B sau C

Opțiuni terapeutice

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

● Dacă pacientul nu este eligibil pentru transplantul hepatic va primi lamivudina 100 mg/zi.

Evaluarea răspunsului la tratament:

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

● Transaminazele vor fi monitorizate la 6 luni. Creșterea transaminazelor va impune verificarea viremiei VHB

● Criteriile de stop tratament sau de înlocuire a acestuia sunt aceleași ca și în cazul pacientului cu hepatită cronică

5. HEPATITA CRONICĂ prin COINFEȚIE VHB + VHC

- se tratează virusul replicativ;
- de preferat cu interferon pegylat activ împotriva ambelor virusuri;
- în cazul cirozei hepatice în care interferonul pegylat este contraindicat se pot utiliza analogii nucleozidici/nucleotidici
- în cazul în care VHC nu se replica, terapia infecției VHB se poate face atât cu interferon pegylat cât și cu analogi nucleotidici/nucleozidici ca și în cazul pacientului naiv.
- ambele virusuri active: interferon pegylat + ribavirină.

6. COINFEȚIE VHB-HIV

Criterii de includere în tratament:

- ca la monoinfecția cu VHB;
- alegerea tratamentului depinde de instituirea sau nu a terapiei HAART
- tratarea hepatitei B la coinfecțatului HIV HBV care nu primește HAART va trebui să evite utilizarea lamivudinei, entecavirului și tenofovirului, pentru a nu determina mutații de rezistență ale HIV.

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

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

Opțiuni terapeutice

- Interferon pegylat alfa-2a
- Doza recomandată: 180 mg/săptămână,
- Durata terapiei: 12 luni

sau

- Adefovir

- Doza recomandată: 10mg/zi

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

6.2. Tratament doar pentru HIV - fără criteriile de inițiere a terapiei antivirale față de VHB

Pacientul va fi adresat unui Centru specializat în tratamentul HIV

6.3. Tratament combinat HIV-VHB

Criterii de includere în tratament:

- ca la hepatita cu VHB (AgHBe pozitiv sau negativ) și HIV;
- tratament ARV ce include tenofovir + lamivudină;
- de evitat monoterapia cu lamivudină pentru evitarea dezvoltării rezistenței HIV.

Pacienții cu VHB rezistent la lamivudină dar cu HIV cu sensibilitate păstrată la Lamivudină și creșterea ADN-VHB $>1\log_{10}$ copii/ml față de nadir;

- se menține lamivudina și se adaugă tenofovirului la schema ARV;
- pot fi alese entecavirul sau adefovirul.

6.4. Pacienții cu ciroză VHB și HIV - naivi

- evitarea decompensării bolii hepatice prin sindromul de reconstrucție imună;
- tratament cu tenofovir + lamivudină și completarea schemei ARV - tip HAART.

1. COINFECTIE VHB + VHD

7.1. Pacient naiv

Se pot descrie două situații distincte în coinfecția VHB+VHD: (fig. 5)

- a. Infecție VHB + VHD cu viremie VHB detectabilă și viremie VHD nedetectabilă
- b. Infecție VHB + VHD în care atât viremia VHB cât și viremia VHD sunt detectabile

7.1.a. terapie în situația în care viremia VHB >2000 ui/ml și viremie VHD nedetectabilă

Pacienții co-infecțați B+D cu viremie VHD nedetectabilă pot fi tratați ca și pacienții monoinfecțați VHB naivi. Se recomandă monitorizarea viremiei VHD anual pentru evidențierea unei eventuale reactivări a infecției VHD.

7.1.b. terapie în situația în care viremia VHB și viremia VHD detectabilă indiferent de valoare

Criterii de includere în tratament:

- biochimic:
 - ALT mai mare decât valoarea maximă normală
- virusologic:
 - AgHBs pozitiv;
 - AgHBe pozitiv/negativ;
 - IgG anti-HVD pozitiv;
 - ADN- VHB pozitiv sau negativ;
 - ARN- VHD pozitiv.

● Evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienților cu ALT normal, viremie VHB și viremie VHD detectabilă indiferent de valoare. Dacă evaluarea histologică arată cel puțin F1 sau A1 pacienții sunt eligibili pentru medicația antivirală (prin urmare oricare dintre situațiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicație de terapie antivirală la viremie >2000 ui/ml). Se acceptă de asemenea Fibroscan la o valoare de peste 7KPa.

● vârsta

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

Opțiuni terapeutice

- Interferon pegylat alfa-2a:
 - Doza recomandată: 180 mcg/săptămână
 - Durata terapiei: 48 - 72 - 96 săptămâni

sau

- Interferon pegylat alfa-2b
 - Doza recomandată: 1,5 mcg/ kgc/săptămână
 - Durata terapiei: 48- 72-96 săptămâni

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

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

La 1 an scădere cu 1 log față de viremia de la 6 luni, ideal ca viremia să fie nedetectabilă. Pentru pacientul la care se constată evoluție virusologică favorabilă se poate continua terapia până la 96 spt cu monitorizarea viremiei HDV din 6 în 6 luni. Criterii de oprire a terapiei: În cazul în care nu se constată o scădere a viremiei VHD cu cel puțin 1 log între două determinări la 6 luni interval, se consideră lipsa de răspuns și impune oprirea terapiei cu peginterferon.

7.2. Pacient anterior tratat cu interferon standard sau interferon pegylat

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

8. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB LA PACIENTUL IMUNODEPRIMAT:

- Pacienții AgHBs pozitivi candidați pt chimio/immunoterapie (pacienți cu boală oncologică sub chimioterapie, terapie biologică pentru boli inflamatorii intestinale sau pentru alte boli autoimune, pacienți cu hemopatii maligne care necesită chimioterapie, pacienți cu transplant de organ ce necesită terapie imunosupresoare etc) trebuie să primească terapie profilactică cu analogi nucleotidici/nucleozidici indiferent de nivelul ADN VHB în timpul terapiei și 6 luni după oprirea medicației imunosupresoare;

- Toți pacienții AgHBs negativ cu IgG anti Hbc pozitivi și AC anti HBs negativi vor primi profilaxie a reactivării infecției VHB cu analogi nucleotidici/nucleozidici în cazul în care primesc concomitent terapie imunosupresoare. Terapia cu analogi va fi continuată 6 luni după oprirea medicației imunosupresoare.

- Toți pacienții AgHBs negativi, IG anti Hbc pozitivi și care au AC antiHBs la titru protector care primesc terapie imunosupresoare vor fi atent monitorizați - AC anti HBs la 3 luni interval. În cazul în care se constată scăderea importantă a titrului de anticorpi anti HBs (în jurul valorii de 10ui/ml), se va iniția în o schemă terapeutică conținând analogi nucleozidici/nucleotidici pentru profilaxia reactivării VHB.

Opțiuni terapeutice

- Entecavir:
 - Doza recomandată 0,5 mg/zi

La pacienții cu transplant hepatic tratați cu ciclosporină sau tacrolimus, funcția renală trebuie evaluată cu atenție înainte de sau în timpul terapiei cu entecavir (tabel 1)

- Tenofovir *
 - Doza recomandată: 245 mg/zi
 - Doza adaptată la clearance-ul la creatinină (tabel 1)

9. HEPATITA CRONICĂ VHB – PACIENT PEDIATRIC

9.1. HEPATITA CRONICĂ CU VHB – PACIENȚI NAIVI

9.1.1. Criterii de includere în tratament:

- Vârsta mai mare de 3 ani
- Copii cu greutate $\geq 32,6$ kg pentru terapia cu Entecavir
- Adolescenți cu vârsta între 12 și < 18 ani cu greutate ≥ 35 kg pentru

terapia cu Tenofovir

- biochimic:

- ALT $\geq 2 \times N$

- virusologic:

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

- Indiferent de prezența sau absența AgHBe

- IgG antiHVD negativ;

- ADN-VHB ≥ 2000 UI/ ml

● Evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienților la inițierea medicației antivirale. Indiferent de gradul de fibroză sau gradul de necroinflamatie, pacienții cu hepatită cronică VHB și viremie > 2000 ui/ml, sunt eligibili pentru medicația antivirală. Nu se acceptă Fibroscan având în vedere faptul că nu poate evalua activitatea necroinflamatorie.

● Pentru inițierea terapiei cu Entecavir transaminazele trebuie să fie persistent crescute timp de cel puțin 6 luni înainte de începerea tratamentului la copiii cu boala hepatică compensată cu VHB cu AgHBe pozitiv și minim 12 luni la cei cu copiii cu boala hepatică compensată cu VHB cu AgHBe negativ

● Pentru inițierea terapiei cu Tenofovir transaminazele trebuie să fie persistent crescute timp de cel puțin 6 luni înainte de începerea tratamentului la copiii cu boala hepatică compensată cu VHB, indiferent de statusul Ag Hbe.

9.1.2. Schema de tratament la pacientul naiv

- Interferon standard alfa-2b

- Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6milioane ui/mp/administrare (100 000ui/kg/ administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.

- Durata terapiei: 48 de săptămâni

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

- Tenofovir

- Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, și greutate ≥ 35 kg

- Doza recomandată: 245 mg/zi

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

- Entecavir

● Copii și adolescenți cu greutate de cel puțin 32,6 Kg

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

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

- Observații:

- Nu a fost studiat profilul farmacocinetic la copiii și adolescenții cu insuficiență renală și hepatică

- Deși Entecavirul poate fi administrat de la vârsta de 2 ani, deoarece soluția nu a fost înregistrată în România și firma producătoare nu recomandă divizarea tabletelor se impune ca restricție de administrare greutatea minimă de

32,6 kg

9.1.3. Decizia terapeutică inițială - se va ține cont de același algoritm ca și în cazul pacientului adult (fig.1)

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

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon:

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

- verificarea viremiei la 12 spt, la 24 spt, la 48 spt și la 24 spt după terminarea terapiei

- pentru pacienții cu viremie < 2000 ui la 6 luni după încheierea terapiei cu interferon se va efectua o evaluare a activității necroinflamatorii prin Fibroactitest sau Fibromax.

- Dacă în spt 24 viremia HBV nu a scăzut cu cel puțin $2\log_{10}$, sau la end of treatment viremia este > 2000 ui/ml atunci se recomandă întreruperea terapiei.

- Dacă viremia HBV se menține sub 2000 ui/ml și se constată reducerea activității necroinflamatorii față de momentul inițial, nu se va utiliza o nouă schema terapeutică iar pacientul va fi monitorizat anual.

- Dacă viremia HBV este detectabilă indiferent de valoare și se constată menținerea necroinflamației la valori similare sau mai mari, pacientul va întrerupe terapia

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Entecavir și Tenofovir:

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

- verificarea viremiei la 12 spt, la 24 spt, la 48 spt și la fiecare 24 spt până la obținerea seroconversiei și a negativării viremiei, apoi încă 2 determinări la interval de 24 săptămâni fiecare

- Dacă în spt 24 viremia HBV nu a scăzut cu cel puțin $2\log_{10}$, se recomandă întreruperea terapiei, considerându-se rezistența primară

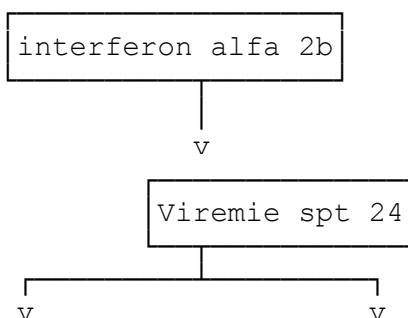
- Dacă viremia HBV se menține la săptămâna 48 peste 1000 ui/ml se ia în discuție rezistența secundară și se poate continua terapia 6 luni cu reevaluare.

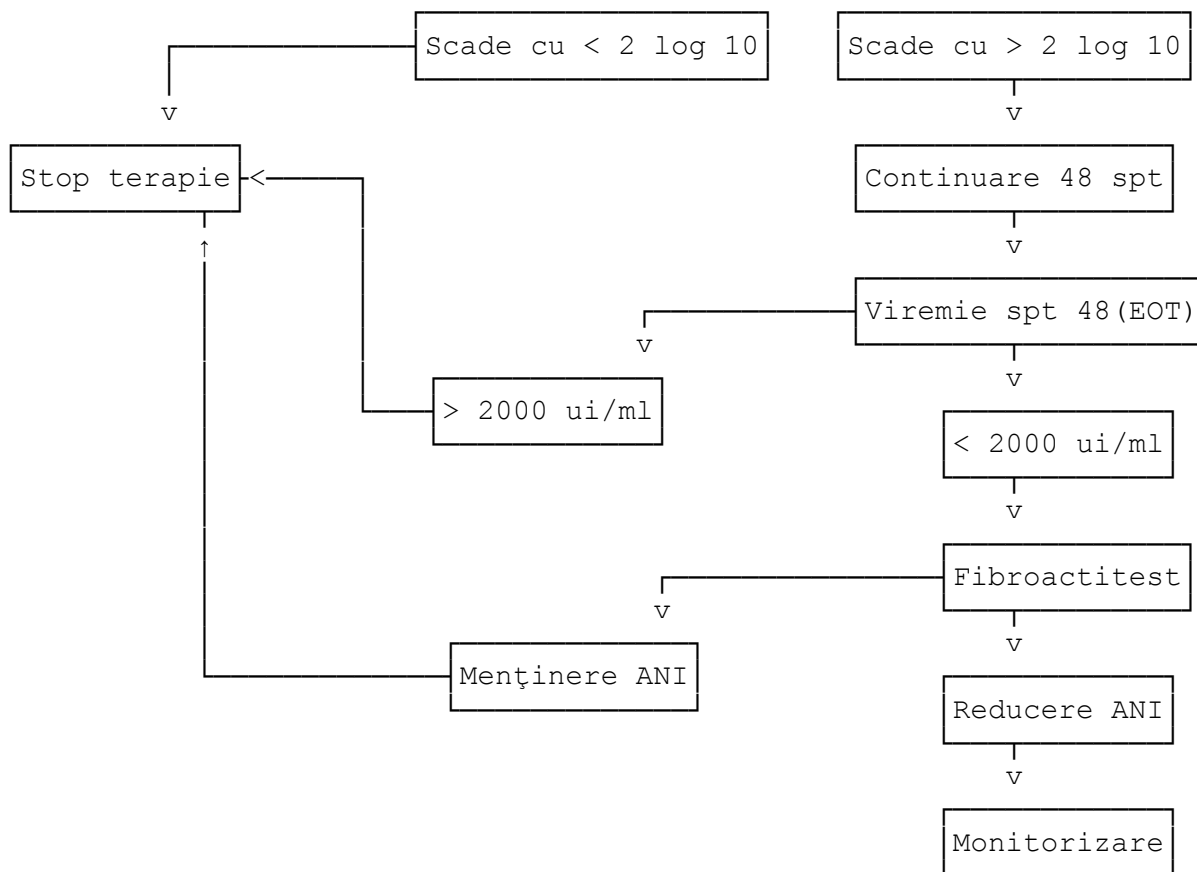
- Dacă viremia HBV este detectabilă indiferent de valoare se continuă terapia până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie, cu monitorizare: viremie, AgHBs/ACHBs și AgHBe/ACHBe la 6 luni până la obținerea nedetectabilității viremiei și 12 luni după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

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

Figura 6 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatita cronică VHB în cazul schemelor terapeutice conținând interferon

T

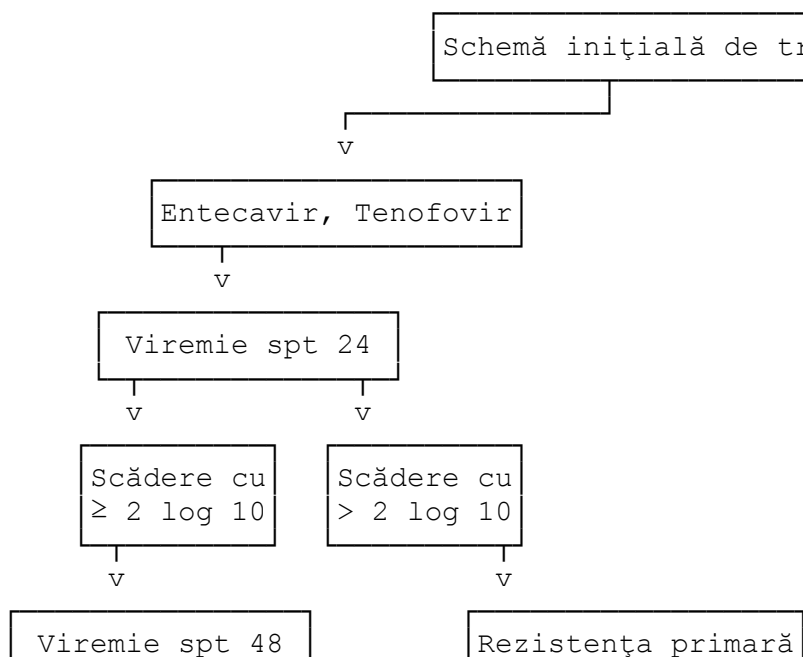


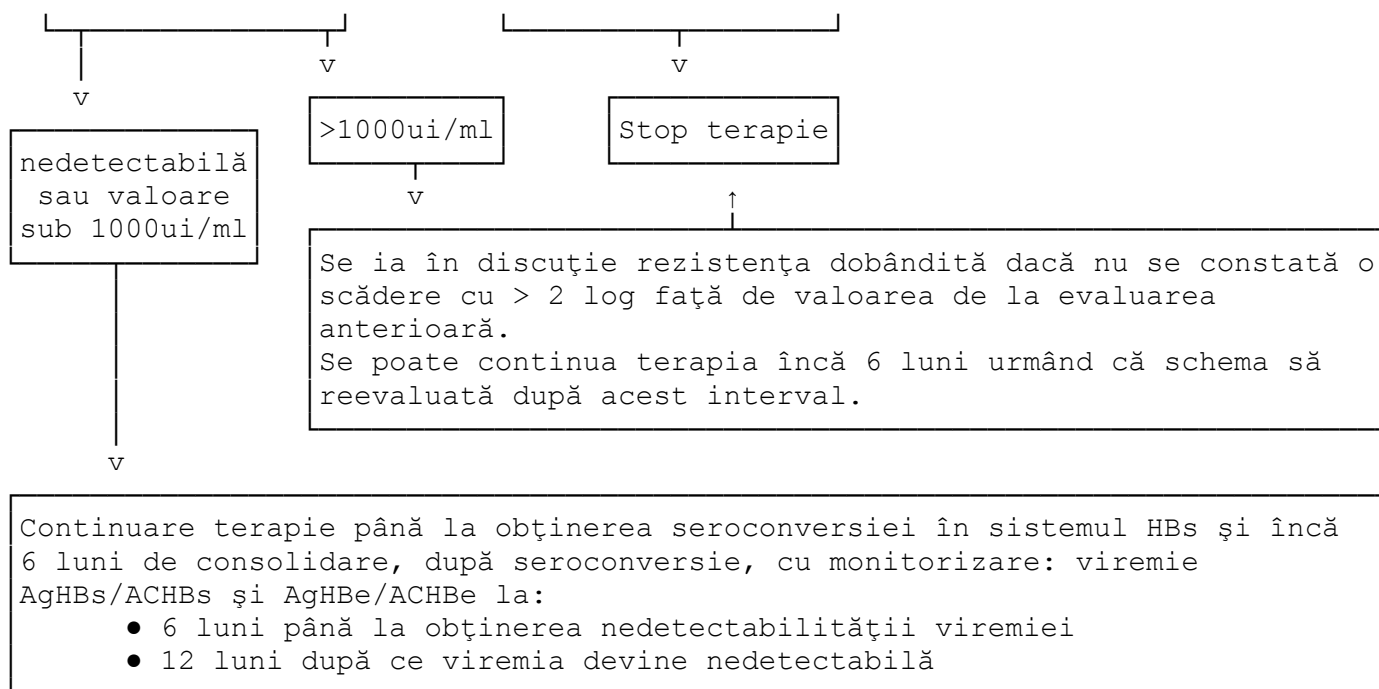


ST

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

T





ST

9.2. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI PRETRATAȚI

Pacienți cu recădere la minim 6 luni după un tratament anterior cu interferon
În acest moment pacienții care îndeplinesc criteriile de includere pot primi terapie cu Entecavir sau Tenofovir conform schemei terapeutice și de monitorizare identică cu cea a pacienților naivi.

9.3. CIROZĂ HEPATICĂ COMPENSATĂ

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

9.4. CIROZĂ HEPATICĂ DECOMPENSATĂ

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

9.5. HEPATITĂ CRONICĂ prin COINFEȚIE VHB + VHC

- se tratează virusul replicativ;
- la replicarea Virusului VHB se va introduce schema terapeutică cu Interferon alfa 2b conform schemei și monitorizării pacienților naivi cu hepatită cronică VHB
- la replicarea virusului VHC sau ambele virusuri active se va introduce schema de terapie și monitorizare pentru pacienții naivi cu hepatită cronică VHC

9.6. COINFEȚIE VHB-HIV - fără criterii de inițiere a terapiei ARV

Criterii de includere în tratament:

- ca la monoinfecția cu VHB;
- alegerea tratamentului depinde de instituirea sau nu a terapiei HAART

9.6.1. Tratament doar pentru VHB

Schema de tratament

- Interferon standard alfa-2b
- Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/mp/administrare

(100 000ui/kg/ administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.

- Durata terapiei: 48 de săptămâni

9.6.2. Tratament doar pentru HIV - fără criteriile de inițiere a terapiei antivirale față de VHB

Pacientul va fi adresat unui Centru specializat în tratamentul HIV

9.6.3. Tratament combinat HIV-VHB

Criterii de includere în tratament:

● ca la hepatita cu VHB (AgHBe pozitiv sau negativ) și HIV;

9.6.4. Pacienții cu ciroză VHB și HIV - naivi

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

9.7. COINFECTIE VHB + VHD

Criterii 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 - peste 3 ani

● Evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienților cu TGP normal, viremie VHB > 2000 ui/ml și/sau viremie VHD pozitivă indiferent de valoare. Dacă evaluarea histologică arată cel puțin F1 sau A1 pacienții sunt eligibili pentru medicația antivirală (prin urmare oricare dintre situațiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicație de terapie antivirală la viremie > 2000 ui/ml). Se acceptă de asemenea Fibroscan la o valoare de peste 7KPa.

Schema de tratament

● Interferon standard alfa-2b

- Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/mp/administrare (100 000ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.

- Durata terapiei: 48 de săptămâni

Se monitorizează biochimic la fiecare 3 luni

9.8. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB LA PACIENTUL IMUNODEPRIMAT:

Imunosupresie (tratament chimioterapic și/sau imunosupresor)-

În acest moment nu există terapie antivirală pentru ciroză hepatică VHB pentru această categorie de pacienți

10. Purtători inactivi de AgHBs

Categoria de pacienți cu AgHBs pozitiv și:

● ALT, AST normale

● ADN VHB sub 2000 UI/ml

● Anti HBe pozitiv

● F0 A0, F1 A0

Pentru această categorie de pacienți se determină Ag HBs cantitativ, în funcție de care se stabilește conduita terapeutică:

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

10.2 Ag HBs cantitativ peste 1000 UI/ml - pacientul se tratează și

monitorizează ca pacientul cu hepatită cronică cu VHB naiv."

ANEXA 15

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

"B. Forme farmaceutice orale cu eliberare prelungită

I. Indicații:

Schizofrenie, tulburare afectivă bipolară (episod maniacal, episod depresiv major, prevenția recurenței la pacienții care au răspuns la tratamentul cu quetiapină), tulburare depresivă majoră recurentă la pacienții cu vârsta peste 18 ani".

ANEXA 16

La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 126, cod (N006F), DCI: AMISULPRIDUM, punctul I. Indicații, se modifică și va avea următorul cuprins:

"I. Indicații:

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

ANEXA 17

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 127, cod (N007F), DCI: ARIPIPRAZOLUM, se modifică și va avea următorul cuprins"

"A. Forme farmaceutice orale și parenterale cu eliberare imediată

I. Indicații:

Schizofrenie, tulburare bipolară - episod maniacal și prevenția recurenței

Psihiatrie pediatrică

Schizofrenia la adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste

Episoadele maniacale moderate până la severe din tulburarea bipolară I la adolescenți cu vârsta de 13 ani și peste (tratamentul cu durată de până la 12 săptămâni)

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. Forme farmaceutice parenterale cu eliberare prelungită

I. Indicații:

Tratament de întreținere la pacienții adulți cu schizofrenie stabilizați cu aripiprazol oral

I. Doze:

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

II. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10.

III. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate

IV. Evaluare:

2-3 luni.

V. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie".

ANEXA 18

La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 131, cod (N011F), DCI: TIANEPTINUM, punctul I. Indicații și punctul VII. Prescriptori se modifică și vor avea următorul cuprins:

"I. Indicații: Tulburare depresivă (episoade majore de depresie), Tulburări depresiv-anxioase forme ușoare, moderate și severe, la pacienții cu vârsta peste 18 ani

.....

VII. Prescriptori:

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

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

ANEXA 19

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

"I. Indicații:

2. Tulburare bipolară - prevenirea recurențelor la pacienții cu predominenta episoadelor depresive cu vârsta peste 18 ani

.....

VI. Prescriptori:

1. Pentru epilepsie:

Inițiere: medicul din specialitatea neurologie sau neurologie pediatrică/neuropsihiatrie pediatrică inițiază și monitorizează tratamentul în funcție de evoluția pacientului.

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

ANEXA 20

La protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 136, cod (N016F), DCI: CLOZAPINUM, punctul I. Indicații și punctul II. Doze, se modifică și vor avea următorul cuprins:

"I. Indicații:

a. Psihiatrie adulți - pacienți cu schizofrenie rezistentă la tratament și pacienți cu schizofrenie, care prezintă reacții adverse neurologice severe, care nu răspund la alte antipsihotice, incluzând antipsihoticele atipice.

Tulburări psihotice în boala Parkinson în cazurile în care tratamentul standard a eșuat (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 cu titrare treptată de la 12,5 - 25 mg".

ANEXA 21

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

"I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Saxagliptina este indicată la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu T2DM în vederea ameliorării controlului glicemic

1. în terapia orală dublă în asociere cu:

- metformin, atunci când monoterapia cu metformin, împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control glicemic optim.

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

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

II. Doze și mod de administrare

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

III. Monitorizarea tratamentului

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici;

- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică

- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, antecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP4.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Pancreatită. După punerea pe piață a saxagliptinului s-au raportat spontan cazuri de reacții adverse de tipul pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere

abdominală persistentă, severă.

Insuficiență renală. Este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă. Saxagliptinul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă și nu este recomandată utilizarea la pacienții cu boală renală în stadiul terminal.

Insuficiență hepatică. Saxagliptinul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

VI. Retratament. decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori. Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați (medicina internă, medicina de familie) în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate."

ANEXA 22

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

"I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Dapagliflozin este indicat la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, cu T2DM pentru ameliorarea controlului glicemic
tratament adjuvant asociat (dubla terapie)

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

II. Doze și mod de administrare

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

III. Monitorizarea tratamentului

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici.

- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică

- paraclinic: parametri de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametri funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

Dapagliflozin este contraindicată la pacienți cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale. Dapagliflozin nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

Insuficiență renală. Eficacitatea dapagliflozin este dependentă de funcția renală, iar eficacitatea este redusă la pacienții care au insuficiență renală

moderată și probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă. Din grupul subiecților cu insuficiență renală moderată o proporție mai mare de subiecți tratați cu dapagliflozin a avut reacții adverse legate de creșterea concentrației plasmatică a creatininei, fosforului, hormonului paratiroidian și hipotensiune arterială, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo. Utilizarea Dapagliflozin nu este recomandată la pacienți cu insuficiență renală moderată până la severă. Se recomandă monitorizarea funcției renale înainte de inițierea tratamentului cu dapagliflozin și apoi cel puțin o dată pe an înainte de inițierea tratamentului concomitent cu medicamente care pot reduce funcția renală și apoi periodic, în cazul unei funcții renale apropiată de stadiul moderat al insuficienței renale, de cel puțin 2-4 ori pe an. Dacă funcția renală scade sub $ClCr < 60$ ml/min sau $RFG_e < 60$ ml/min/1,73 mp, tratamentul cu dapagliflozin trebuie întrerupt.

Insuficiența hepatică. Experiența obținută din studiile clinice efectuate la pacienții cu insuficiență hepatică este limitată.

VI. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

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

ANEXA 23

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

"I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Combinăția (sitagliptina+metformin) este indicată la pacienții adulți, diagnosticați cu T2DM, ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic, în vederea ameliorării controlului glicemic:

- La pacienți controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care au fost deja tratați cu asocierea dintre sitagliptin și metformin.

- La pacienții controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin și o sulfoniluree-terapie triplă

- La pacienții controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin și un agonist PPAR γ (tiazolidindionă)- terapie triplă

- La pacienții la care doza stabilă de insulină și metformin în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat - terapie triplă

II. Doze și mod de administrare

Doza tratamentului antihiperghlicemic cu Combinăția (sitagliptina+metformin) trebuie individualizată în funcție de regimul actual al pacientului, eficacitate și tolerabilitate, fără a se depăși doza zilnică maximă recomandată de 100 mg sitagliptin.

III. Monitorizarea tratamentului:

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici;

- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică

- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală și

postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

Combi-nația (sitagliptina+metformin) este contraindicat la pacienți cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți, cetoacidoză diabetică, precomă diabetică, insuficiență renală moderată și severă, condiții acute cu potențial de alterare a funcției renale, boală acută sau cronică, care ar putea determina hipoxie tisulară, insuficiență hepatică, intoxicație alcoolică acută, alcoolism, alăptare.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale. Combi-nația (sitagliptina+metformin) nu trebuie utilizată la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Pancreatită. După punerea pe piață au fost raportate spontan reacții adverse de pancreatită acută. Pacienții trebuie informați despre simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă.

Insuficiență renală. Metforminul și sitagliptinul sunt cunoscute a fi excretate prin rinichi în mod substanțial. Acidoza lactică asociată cu metformin se intensifică cu gradul de afectare al funcției renale, de aceea, concentrațiile serice de creatinină trebuie determinate cu regularitate: cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală, cel puțin de două până la patru ori pe an la pacienții cu valori ale creatininei serice la sau peste limita superioară a valorilor normale și la pacienții vârstnici.

VI. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

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

ANEXA 24

După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 186, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 187 cod (A10BD10); DCI COMBI-NAȚII (SAXAGLIPTINUM+METFORMINUM) - concentrația 2,5 mg/1000mg, cu următorul cuprins:

"I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Combi-nația (saxagliptina+metformin) este indicată la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu T2DM în vederea ameliorării controlului glicemic la cei inadecvat controlați cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care sunt deja tratați cu combinația de saxagliptin și metformin sub formă de comprimate separate.

II. Doze și mod de administrare

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

III. Monitorizarea tratamentului

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici

- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametri de echilibru metabolic (glicemie bazală și

postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, antecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP4, cetoacidoză diabetică, pre-comă diabetică, insuficiență renală moderată și severă (clearance al creatininei < 60 ml/min), condiții medicale acute cu potențial de afectare a funcției renale (deshidratare, infecție severă, șoc), suferință acută sau cronică ce poate determina hipoxie tisulară, insuficiență hepatică, intoxicație acută cu alcool etilic, alcoolism, alăptare.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale. Combinația (saxagliptina+metformin) nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Pancreatită. După punerea pe piață a saxagliptinului s-au raportat spontan cazuri de reacții adverse de tipul pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală persistentă, severă.

Insuficiență renală. Deoarece metforminul este excretat renal, concentrațiile serice de creatinină trebuie determinate în mod regulat: cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală și de cel puțin două până la patru ori pe an la pacienții cu concentrații plasmatiche ale creatininei la sau peste limita superioară a normalului și la pacienții vârstnici. Este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă. Saxagliptinul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă și nu este recomandată utilizarea la pacienții cu boală renală în stadiul terminal.

VI. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

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

ANEXA 25

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

"1. Definiție

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

1. Indicații:

Indacaterolum este indicat ca tratament bronhodilatator de întreținere, pentru ameliorarea simptomelor la pacienții adulți cu boală pulmonară obstructivă cronică

2. Criterii de includere a pacienților

Diagnosticul de bronhopneumonie cronică obstructivă

1. Clinic

a. Tuse

- cronică: minim trei luni pe an, doi ani consecutiv = diagnostic de bronșită cronică,

- deseori productivă, cu spută mucoasă și uneori mucopurulentă
- predominant matinală ("toaleta bronșică")

b. Dispnee

- simptomul central în BPOC
- apare inițial la eforturi mari: alergat, cărat greutăți mari, muncă fizică grea;

- pacientul nu mai poate face aceleași eforturi ca persoanele de aceeași vârstă cu el

c. Examenul fizic

- obezitate sau hipoponderalitate
- semne de obstrucție: expir prelungit (durata auscultatorie a expirului este egală sau mai lungă decât a inspirului), raluri sibilante și ronflante, expir cu buzele ținute

- semne de hiperinflație: torace "în butoi" (diametru anteroposterior mărit),

- hipersonoritate la percuție, diminuarea murmurului vezicular, atenuarea zgomotelor cardiace

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

- hepatomegalie de stază, jugulare turgescente

- semne de insuficiență respiratorie: cianoză centrală, flapping tremor, alterarea stării de conștiență

2. Spirometric.

Obstrucția căilor aeriene este definită ca:

- VEMS < 80% din valoarea prezisă și
- VEMS/CVF < 70% din valoarea prezisă

VEMS - volum expirator maxim în prima secundă

CVF - capacitate vitală forțată

3. Inițierea tratamentului și doze

Indacaterolum este indicat ca tratament bronhodilatator de întreținere.

Întrucât schema terapeutică cu indacaterolum este mai ieftină decât cea cu tiotropiu, la pacienții naivi care nu au fost tratați anteriori cu beta2 adrenergice și antimuscarinice cu durată foarte lungă de acțiune, tratamentul se inițiază cu indacaterolum, iar doza recomandată reprezintă inhalarea conținutului unei capsule de 150 micrograme, o dată pe zi, utilizând inhalatorul. Doza trebuie crescută numai la recomandarea medicului. O doză de 300 micrograme, o dată pe zi, este recomandată în special la pacienții cu BPOC severă. Doza maximă recomandată este de 300 micrograme, o dată pe zi.

4. Monitorizarea tratamentului

Se face pe baza semnelor clinice și spirometrie

5. Întreruperea tratamentului

- Apariția semnelor de hipersensibilitate: reacții alergice, angioedem (inclusiv dificultăți la respirație sau înghițire, umflare a limbii, buzelor și feței), urticarie sau erupții cutanate

- Bronhospasm paradoxal

- Agravarea bolii

- Apariția efectelor sistemice.

- Apariția efectelor cardiovasculare: creșterea alurii ventriculare, a tensiunii arteriale, semen EKG (aplatizarea undei T, prelungirea intervalului QT, subdenivelarea segmentului QT

- Hipokaliemie semnificativă care pot genera reacții cardiovasculare

- Hiperglicemie semnificativă în special la pacienții cu diabet zaharat.

6. Prescriptori

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

ANEXA 26

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

"I. Definiție

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

II. Indicații:

Glicopirionium este indicat ca tratament bronhodilatator de întreținere, pentru ameliorarea simptomelor la pacienții adulți cu boală pulmonară obstructivă cronică

III. Criterii de includere a pacienților

Diagnosticul de bronhopneumonie cronică obstructivă

1. Clinic

a. Tuse

- cronică: minim trei luni pe an, doi ani consecutiv = diagnostic de bronșită cronică,

- deseori productivă, cu spută mucoasă și uneori mucopurulentă

- predominant matinală ("toaleta bronșică")

b. Dispnee

- simptomul central în BPOC

- apare inițial la eforturi mari: alergat, cărat greutăți mari, muncă fizică grea;

- pacientul nu mai poate face aceleași eforturi ca persoanele de aceeași vârstă cu el

c. Examenul fizic

- obezitate sau hipoponderalitate

- semne de obstrucție: expir prelungit (durata auscultatorie a expirului este egală sau mai lungă decât a inspirului), raluri sibilante și ronflante, expir cu buzele țuguiate

- semne de hiperinflație: torace "în butoi" (diametru anteroposterior mărit),

- hipersonoritate la percuție, diminuarea murmurului vezicular, atenuarea zgomotelor cardiace

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

- hepatomegalie de stază, jugulare turgescente

- semne de insuficiență respiratorie: cianoză centrală, flapping tremor, alterarea stării de conștiență

2. Spirometric.

Obstrucția căilor aeriene este definită ca:

- VEMS < 80% din valoarea prezisă și

- VEMS/CVF < 70% din valoarea prezisă

VEMS - volum expirator maxim în prima secundă

CVF - capacitate vitală forțată

IV. Inițierea tratamentului și doze

Glicopirioniu este indicat ca tratament bronhodilatator de întreținere. Întrucât schema terapeutică cu glicopirioniu este mai ieftină decât cea cu tiotropiu, la pacienții naivi care nu au fost tratați anteriori cu

antimuscarinice cu durata foarte lungă de acțiune, tratamentul se inițiază cu glicopiriniu, iar doza recomandată constă în inhalarea conținutului unei capsule, o dată pe zi, utilizând inhalatorul.

V. Monitorizarea tratamentului

Se face pe baza semnelor clinice și spirometrie

VI. Întreruperea tratamentului

- Apariția semnelor de hipersensibilitate: reacții alergice, angioedem (inclusiv dificultăți la respirație sau înghițire, umflare a limbii, buzelor și feței), urticarie sau erupții cutanate

- Bronhospasm paradoxal

- Efecte anticolinergice

VII. Prescriptori

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

ANEXA 27

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

"Indicații

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

Tratament

Obiectivul tratamentului

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

Doze

1. Doza inițială

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

b. la pacienții dializați 0.6 mcg/kg odată la două săptămâni (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), în injecție unică intravenoasă sau subcutanată

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

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

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

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

2. După atingerea Hb țintă, doza de metoxipolietylenglicol epoietin beta se reduce cu 25% pe lună până la doza de întreținere, respectiv doza minimă care asigură menținerea nivelului țintă al Hb. Administrarea se face pe cale subcutanată sau intravenoasă, o dată la două săptămâni sau subcutanată o dată pe

lună. La pacienții tratați o dată la fiecare 2 săptămâni, a căror valoare a hemoglobinei este de peste 10 g/d (6,21 mmol/l), se poate administra MPGE o dată pe lună, în doză de 2 ori mai mare decât doza administrată anterior o dată la fiecare 2 săptămâni.

Doza de întreținere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menține între 11-12g/dL. Tratatamentul cu MPGE este întrerupt dacă:

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

e. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5-1g/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 a transferinei și feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu metoxipolietilenglicol epoetinum beta.

Prescriptori

Medici din specialitatea nefrologie."

ANEXA 28

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

"Indicații

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

Tratament

Obiectivul tratamentului

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

Doze

Doza inițială

Este de 50 UI/kg de 3 ori pe săptămână, subcutanat sau intravenos la bolnavii hemodializați și la cei predializați, și de 50 UI/kg de 2 ori pe săptămână la bolnavii dializați peritoneal.

Ajustarea dozei inițiale

Se face în funcție de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei țintă:

1. dacă Hb crește cu mai mult de 1g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 50%;
2. dacă Hb crește cu mai puțin de 0,5g/dL la 2 săptămâni, se crește doza cu 50%;

3. dacă Hb crește cu 0,5-1g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică. Doza maximă nu trebuie să depășească 200 UI/kg de 3 ori pe săptămână.

Doza de întreținere

După atingerea Hb țintă, doza de ASE trebuie redusă până la doza de întreținere, respectiv doza minimă care asigură menținerea nivelului țintă al Hb, administrată subcutanat sau intravenos.

Doza săptămânală totală recomandată este între 75 și 300 UI/kg pentru bolnavii hemodializați.

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

Pentru bolnavii predializați, doza maximă nu trebuie să depășească 150 UI/kg de 3 ori pe săptămână, 240 UI/kg (până la un maxim de 20000UI) o dată pe săptămână sau 480 UI/kg (până la un maxim de 40000UI) o dată la 2 săptămâni.

Doza de întreținere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menține între 11-12g/dL.

Tratamentul cu epoetinum zeta este întrerupt dacă:

1. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi tratați cu epoetinum zeta este mai mare de 13,5g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;

2. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5-1g/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 blocanți 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 a transferinei și feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu epoetin.

Prescriptori

Medici din specialitatea nefrologie".
