

**ORDIN**

**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**

**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 $\gamma$  când dieta și exercițiul fizic plus agoniștii PPAR $\gamma$  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.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.”

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

**“I. Criterii de incluziune 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 PPARγ când dieta și exercițiul fizic plus agoniștii PPARγ 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 IN DIABETUL ZAHARAT, punctul I Criterii de  
incluere în tratamentul specific de la Protocol terapeutic pentru  
Exenatida), se modifică și va avea următorul cuprins**

**“I. Criterii de incluziune 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 IN 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, 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.

### **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 hipoglicemizante 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 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  $\text{ClCr} < 60 \text{ ml/min}$  sau  $\text{RFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , 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 (medicina internă, medicina 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:**

Combinația (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 $\gamma$  (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: 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**

Combinația (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.** Combinația (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 (medicina internă, medicina de familie) în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate.

## **DCI: COMBINAȚII (SAXAGLIPTINUM + METFORMIN) (concentrația 2,5mg/1000mg)**

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

Combinația (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, 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, 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 plasmatice 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 (medicina internă, medicina de familie) în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate. ”

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.”

**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 pediatrie”**

**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 pediatrici”**

**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 clinico-paraclinici 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 fara tratament anterior pentru stadiul metastatic;
- b) vârstă > 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 data la două săptămâni sau 7,5 mg/kgc administrat o data la 3 săptămâni, în combinație cu chimioterapia specifică;
- b) se recomanda ca tratamentul sa 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”

**La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 85, cod (L012C), DCI: BORTEZOMIBUM, punctul 3. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici 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 netratat 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 netratat 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 (pacienti tratați cu cel puțin o terapie anterioară)

a.1 *Monoterapie.* Doza de bortezomib recomandată la început este de  $1,3 \text{ mg/m}^2$  de suprafață corporală de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni (zilele 1, 4, 8 și 11), urmată de o perioadă de pauză de 10 zile (zilele 12 - 21). Această perioadă de 3 săptămâni este considerată un ciclu de tratament. Între doze consecutive de 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  $1,3 \text{ mg/m}^2$  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 durată 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  $30 \text{ mg/m}^2$  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 bortezomib recomandată este de 1,3 mg/m<sup>2</sup> 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 durată de 21 de zile. Această perioadă de 3 săptămâni este considerată un ciclu de tratament. Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore. Dexametazona se administrează oral în doză de 20 mg în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 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, bortezomib este administrat de două ori pe săptămână în zilele 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 și 32 în doză recomandată de 1,3 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală. În cadrul Ciclurilor 5-9, bortezomib este administrat o dată pe săptămână în zilele 1, 8, 22 și 29 în doză recomandată de 1,3 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală. Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.

Melfalan (9 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală) și prednison (60 mg/m<sup>2</sup> 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 bortezomib recomandată este de 1,3 mg/m<sup>2</sup> 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 durată de 21 de zile. Această perioadă de 3 săptămâni este considerată un ciclu de tratament. Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore. Dexametazona se administrează pe cale orală în doză de 40 mg în zilele 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 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 bortezomib recomandată este de 1,3 mg/m<sup>2</sup> 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 durată de 28 de zile. Această perioadă de 4 săptămâni este considerată un ciclu de tratament. Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore. Dexametazona se administrează pe cale orală în doză de 40 mg în zilele 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 și 11 ale ciclului de tratament.

Talidomida se administrează pe cale orală în doză 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.”



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 doza unică 600mg/5ml la 21 de zile

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

**Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 97, cod (L031C), DCI: ERLOTINIBUM, 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; vîrsta > 18 ani

- funcție hepatică și hematologică în limite normale.

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

- 100 mg/zi (o tableta), în combinație cu gemcitabina;

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

- pînă 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 refuza 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.”*

**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:  $175 \text{ mg/m}^2$  sau  $80 \text{ mg/m}^2$ /săptămână, timp de 18 săptămâni
- Docetaxel:  $100 \text{ mg/m}^2$  q3 wk X 6.
- se oprește în caz de progresie a bolii sau instalare de efecte secundare severe”

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.”

**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/m<sup>2</sup> (aria suprafeței corporale), administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute în prima zi a fiecărei cure de 21 zile.

▪ Doza recomandată de cisplatin este 75 mg/m<sup>2</sup>, perfuzată în decurs de două ore, după aproximativ 30 minute de la terminarea perfuziei de pemetrexed, în prima zi a fiecărei cure de 21 zile.

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 vitamin 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  $\geq 1500$  celule/mm<sup>3</sup>, iar trombocitele trebuie să fie  $\geq 100000$  celule/mm<sup>3</sup>.

- Clearance-ul creatininei trebuie să fie  $\geq 45$  ml/min.
- Bilirubina totală trebuie să fie  $\leq 1,5$  ori limita superioară a valorii normale.

Fosfataza alcalină (FA), aspartat amino-transferaza (ASAT sau SGOT) și alanin amino-transferaza (ALAT sau SGPT) trebuie să fie  $\leq 3$  ori limita superioară a valorii normale.

Fosfataza alcalină, ASAT și ALAT  $\leq$  5 ori limita superioară a valorii normale sunt acceptabile dacă există diseminare hepatică.

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

**VII. Prescriptori:** medici specialisti în Oncologie Medicala

### **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  $500 \text{ mg/m}^2$  (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  $75 \text{ mg/m}^2$ , 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  $500 \text{ mg/m}^2$  (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 vitamin 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 număratoarea trombocitelor, se vor efectua teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcției renale și hepatice.
  - Înainte de începerea fiecărui ciclu al chimioterapiei, pacienții trebuie să îndeplinească următoarele cerințe: numărul absolut de neutrofile (NAN) trebuie să fie  $\geq 1500$  celule/mm<sup>3</sup>, iar trombocitele trebuie să fie  $\geq 100000$  celule/mm<sup>3</sup>.
  - Clearance-ul creatininei trebuie să fie  $\geq 45$  ml/min.
  - Bilirubina totală trebuie să fie  $\leq 1,5$  ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină (FA), aspartat amino-transferaza (ASAT sau SGOT) și alanin amino-transferaza (ALAT sau SGPT) trebuie să fie  $\leq 3$  ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină, ASAT și ALAT  $\leq 5$  ori limita superioară a valorii normale sunt acceptabile dacă există diseminare hepatică.
- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice la interval de trei luni, în caz de progresie a bolii se întrerupe tratamentul.

## **VII. Prescriptori: medici specialiști în Oncologie Medicală”**



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 ciroza

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

Clearance-ul creatininei (ml/min)	Entecavir *		Adefovir	Tenofovir
	Pacienți naivi la ANN	Pacienți cu rezistență la lamivudina sau ciroza		
>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
pacienti hemodializati **	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

\* la doza <0,5 mg de entecavir se recomanda solutie orala. Daca solutia orala nu este disponibila se vor administra comprimate cu spatierea dozelor

\*\* in zilele cu hemodializa entecavirul se va administra dupa sedinta de hemodializa

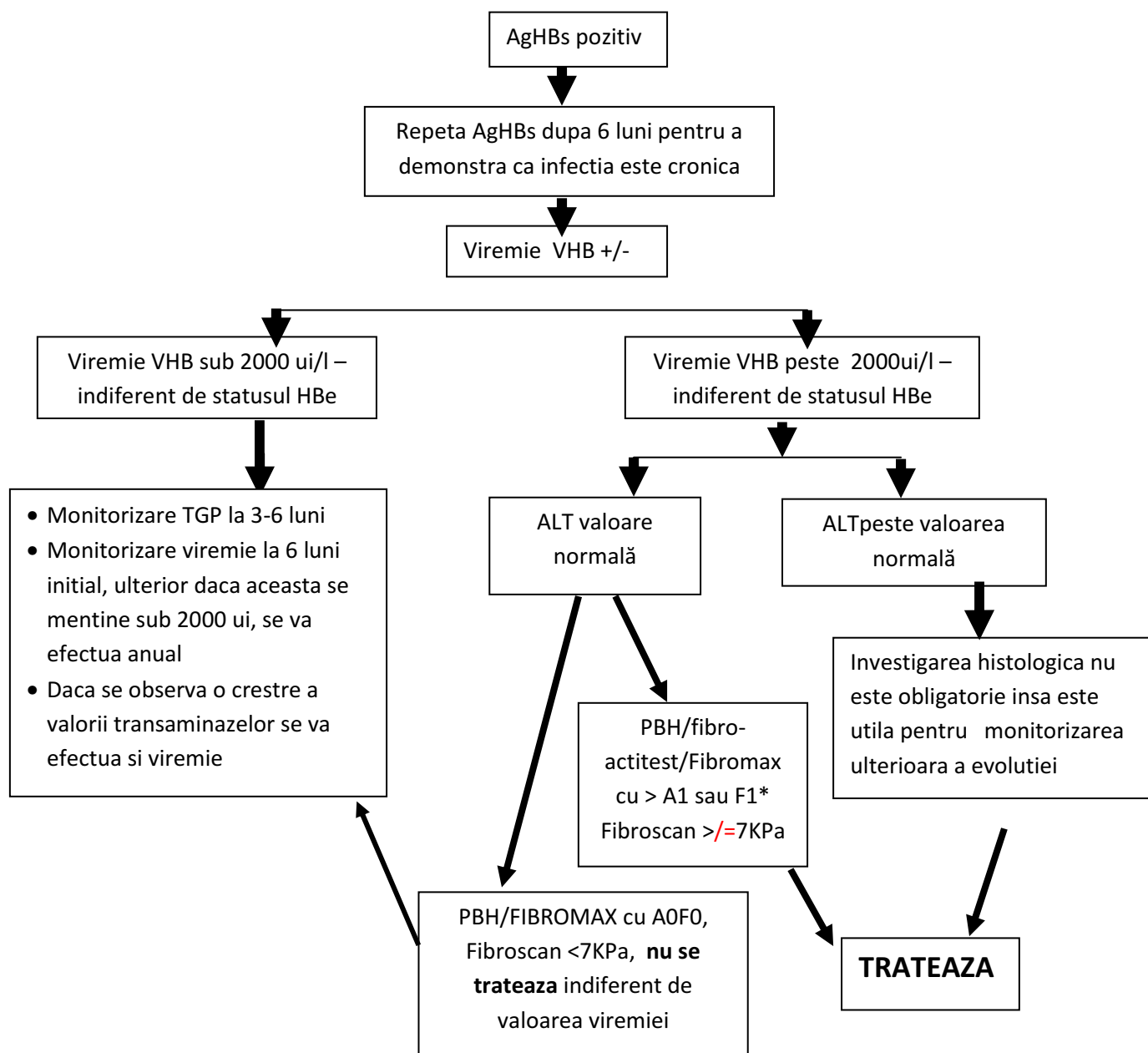
- **Interferon pegylat  $\alpha$ -2a \*2**

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

\*2 – ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociaza cu o rata mai mica de raspuns la interferon

### 1.3. Decizia terapeutica initiala - algoritm (fig.1)

**Fig.1 – Algoritm de tratament in hepatita cronica VHB – decizia terapeutica initiala**



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

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

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

Tip de răspuns	Definiție
<b>Lipsa de răspuns</b>	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
<b>Răspuns virusologic</b>	Viremie nedetectabilă după 48 spt de terapie
<b>Răspuns parțial</b>	Scăderea cu mai mult de 2 log a viremiei VHB fără obținerea nedetectabilității la 24 de săptămâni de terapie  - pentru pacienții care primesc antiviralele cu bariera genetică joasă (Lamivudina) și care au viremie detectabilă la 48 spt se impune schimbarea terapiei antivirale - rezistența la lamivudina – ideal a se administra tenofovir. Dacă tenofovir este indisponibil, atunci se va asocia adefovir, păstrându-se lamivudina  - 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 tendința 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. - 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)
<b>Breakthrough virusologic</b>	creșterea cu mai mult de 1 log 10 a viremiei HBV față de nadir(

- 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 nedetectabile

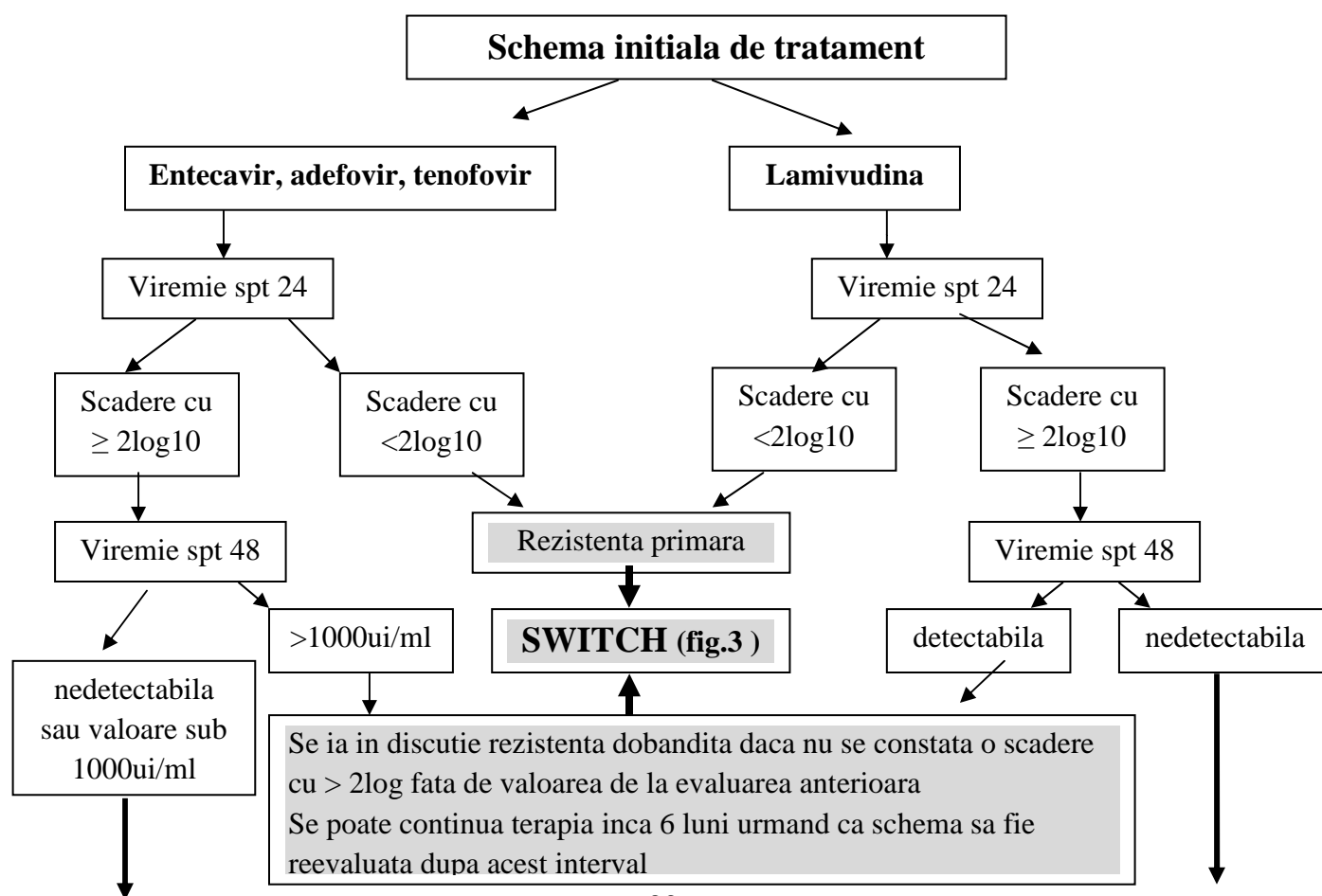
- Anual pentru pacientii care au ajuns la viremie nedetectabila

Aceasta evaluare va cuprinde

- ALT;
- AgHBs/ACHBs; AgHBe/ACHBe pentru in cazul pacientilor 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 in absenta aparitiei AC anti HBs va impune continuarea tratamentului pana la aparitia AC anti HBs
- Apariția Ac anti HBs impune continuarea pentru inca 6 luni a terapiei antivirale si apoi, oprirea terapiei

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

**Figura 2 – Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale in hepatita cronica VHB sub terapia cu analogi nucleozidici/nucleotidici**

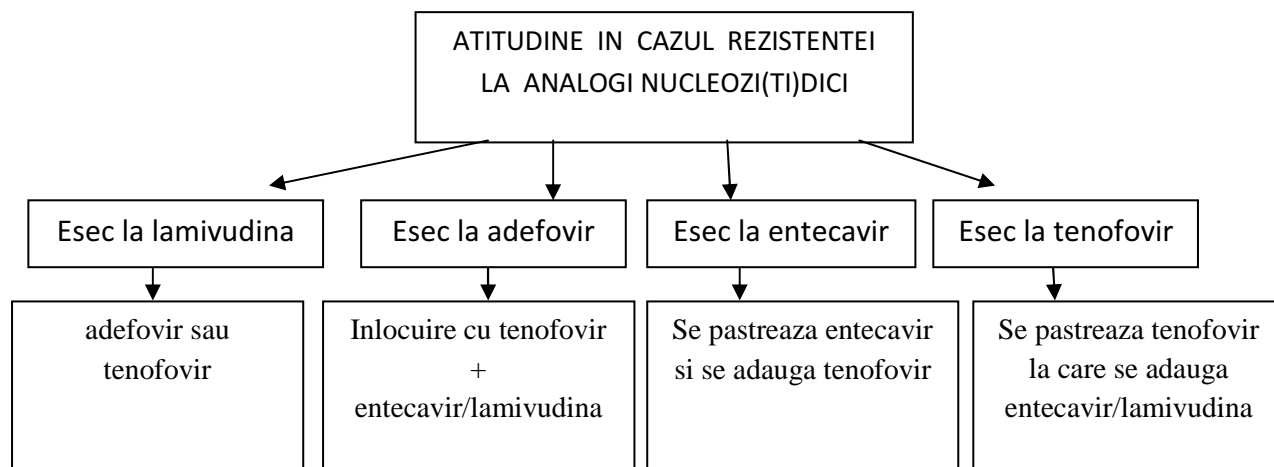


Continuare terapie pana la obtinerea seroconversiei in sistemul HBs si inca 6 luni de consolidare, dupa seroconversie, cu monitorizare: viremie, AgHBs/ACHBs si AgHBe/ACHBe la:

- 6 luni pana la obtinerea nedetectabilitatii viremiei
- 12 luni dupa ce viremia devine nedetectabila

In cazul semnalarii rezistentei la un analog nucleozidic/nucleotidic, schema terapeutica va fi modificata conform algoritmului de mai jos (fig.3)

**Figura 3 – Modificarea schemei terapeutice in cazul rezistentei la analogii nucleozidici/nucleotidici**



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

In tabelul 3 sunt prezentate tipurile de raspuns in timpul terapiei cu interferon

**Tabel 3 – Tipuri de raspuns la tratamentul cu interferon**

Tip de raspuns	Definitie
<b>Lipsa de raspuns</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>scaderea viremiei cu cel mai putin 2 log 10 fata de valoarea initiala dupa 24 spt de tratament</li> </ul>
<b>Raspuns virusologic</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>scaderea viremiei cu cel putin 2log 10 fata de valoarea initiala dupa 24 spt de tratament</li> <li>viremie HBV sub 2000 ui/ml la 48 de saptamani de terapie</li> </ul>
<b>Raspuns serologic</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>seroconversie in sistem HBe pentru pacientii HBe pozitivi</li> <li>seroconversie HBs pentru pacientii HBe negativi</li> </ul>

❖ **Evaluarea raspunsului la tratamentul cu interferon pegylat alfa 2a:** (fig 4)

- pentru pacientii cu hepatita cronica HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe si ACHBe la 24, 48 spt de tratament si la 24 spt post-terapie
- verificarea viremiei la 24 spt, la 48 spt si la 24 spt dupa terminarea terapiei
- initierea unei noi scheme terapeutice după tratamentul cu interferon/analogi se va face la mai mult de 24 spt de la terminarea terapiei cu indeplinirea criteriilor de inițiere (reevaluare histologică, virusologică și biochimică la momentul solicitării noii scheme terapeutice)

**Evaluare in timpul terapiei:**

- ❖ Daca in spt 24 viremia HBV nu a scazut cu cel putin 2log10 se recomanda inlocuirea cu analogi nucleozidici/nucleotidici
- ❖ Daca se constata scaderea viremiei cu 2log10 fata de baseline in spt 24, se poate continua terapia cu peginterferon alfa 2a

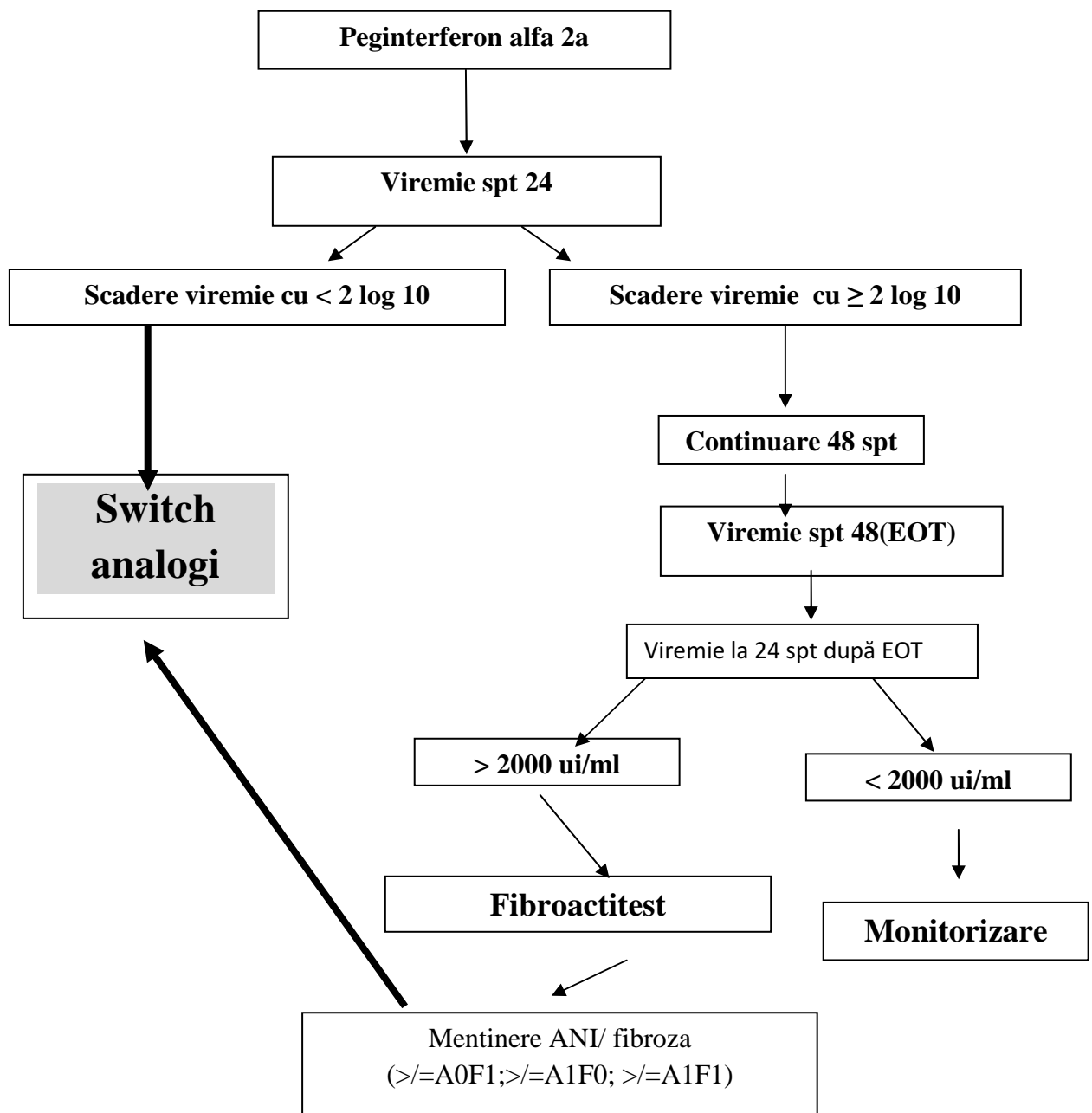


### Evaluare dupa terminarea terapiei antivirale:

- ❖ Daca la terminarea terapiei viremia este  $> 2000$  ui/ml atunci se recomanda inlocuirea cu analogi nucleotidici/nucleozidici.
- ❖ Daca viremia HBV se mentine sub  $2000$  ui/ml si se constata reducerea activitatii necroinflamatorii fata de momentul initial, nu se va utiliza o noua schema terapeutica iar pacientul va fi monitorizat anual.
- ❖ Daca viremia HBV este detectabila indiferent de valoare si se constata cresterea necroinflamatiei sau a gradului de fibroza fata de baseline, pacientul va primi o schema terapeutica continand analogi nucleotidici/nucleozidici.

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

Figura 4 – Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale in hepatita conica VHB in cazul schemelor terapeutice continand interferon pegylat alfa 2a



## **2. HEPATITA CRONICĂ CU VHB – PACIENȚI PRETRATAȚI**

**Categorii 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 (fara a putea demonstra eșecul rezistența la lamivudină)**

**Opțiuni terapeutice**

- **Entecavir**

- Doza recomandată: 1 mg/zi \*1
- Durata terapiei: pana la obtinerea seroconversiei in sistemul HBs si inca 6 luni de consolidare, dupa seroconversie,
- Se adapteaza doza la clearance-ul la creatinina (vezi tabel 1)

*\*1- in cazul pacientilor cu esec la lamivudina, rata de raspuns virusologic (viremie <300copii/ml) la doar 30-40% dintre subiecti, AASLD, EASL, APSL recomanda tenofovir sau adefovir. Se poate utiliza entecavir 1mg doar la pacientii care au fost pretratati cu lamivudina (si la care lamivudina a fost oprita de peste 6 luni) fara a putea demonstra rezistenta la aceasta.*

**sau**

- **Adefovir \*2**

- Doza recomandată: 10 mg/zi
- Durata terapiei: pana la obtinerea seroconversiei in sistemul HBs si inca 6 luni de consolidare, dupa seroconversie,
- In cazul schemelor terapeutice continand adefovir se recomanda calcularea clearance-ului la creatinina inaintea initierii terapiei, la toti pacientii. La pacientii cu functie renala normala, se monitorizeaza creatinina si fosfatul seric la fiecare 3 luni in primul an de tratament si la 6 luni ulterior. Experienta clinica la pacientii in varsta de peste 65 de ani este limitata
- pentru pacientii cu insuficienta renala nu exista studii care sa demonstreze eficienta reducerii dozelor de adefovir . Daca se considera ca beneficiile depasesc riscurile se poate administra adefovir in functie de clearance-ul la creatinina dupa cum este prezentat in tabelul 1

*\*2 – ideal este a se asocia adefovir cu lamivudina pentru a scadea riscul de rezistenta la adefovir*

*Nu este influentat de un esec anterior la lamivudina*

**sau**

- **Tenofovir \*3**

- Doza recomandată: 245 mg/zi
- Durata terapiei: pana la obtinerea seroconversiei in sistemul HBs si inca 6 luni de consolidare, dupa seroconversie,
- In cazul schemelor terapeutice continand tenofovir se recomanda calcularea clearance-ului creatininei inainte de initierea 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 începerii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opțiune terapeutică, cu doze adaptate la clearance-ul la creatinina.

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

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

Sau

- **Interferon pegylat  $\alpha$ -2a \*4**

- Doza recomandată: 180 mcg / săptăm
- 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 lamivudina, 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 continuând adefovir se recomandă calcularea clearance-ului la creatinina înainte de începerea 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 considera că beneficiile depășesc riscurile se poate administra adefovir în funcție de clearance-ul la creatinina după cum este prezentat în tabelul 1

*\*2 – ideal este să se asocieze adefovir cu lamivudina pentru a scădea riscul de rezistență la adefovir*

sau

- **Tenofovir**

- Doza recomandată: 245 mg/zi
- Durata terapiei: pana la obtinerea seroconversiei in sistemul HBs si inca 6 luni de consolidare, dupa seroconversie,
- In cazul schemelor terapeutice continand tenofovir se recomanda calcularea clearance-ului creatininei inainte de initierea 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 începerii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opțiune terapeutică, cu doze adaptate la clearance-ul la creatinina.
- Dacă sub tratament survine o creștere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearance-ul la creatinina (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de tenofovir. Dacă se considera că beneficiile depășesc riscurile se poate administra tenofovir.

Sau

- **Interferon pegylat  $\alpha$ -2a \*4**

- Doza recomandată: 180 mcg / săptăm
- 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 creatinina (Tabel 1)  
*Ideal a se asocia cu lamivudină*

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 lamivudină 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 COINFECTIE 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. COINFECTIE VHB-HIV**

#### **Criterii de includere în tratament:**

- ca la monoinfecția cu VHB;
- alegerea tratamentului depinde de instituirea sau nu a terapiei HAART
- tratamentul hepatitei B la coinfecțatul 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- fara criterii de initiere 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  $\alpha$ -2a**

- Doza recomandată: 180 $\mu$ g/ 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 criterii 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 >1log10 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 coinfectia 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-infecțati B+D cu viremie VHD nedetectabilă pot fi tratați ca și pacienții monoinfecțati 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 accepta de asemenea Fibroscan la o valoare de peste 7KPa.
- vârstă
  - peste 18 ani cu evaluarea pacientului din punct de vedere al posibilelor comorbidități care pot contraindica terapia cu interferon. În cazul unor astfel de comorbidități va fi necesar avizul unui specialist ce îngrijeste 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 ca 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:**

- Pacientii AgHBs pozitivi candidati pt chimio/imunoterapie (pacienti cu boala oncologica sub chimioterapie, terapie biologica pentru boli inflamatorii intestinale sau pentru alte boli autoimune, pacienti cu hemopatii maligne care necesita chimioterapie, pacienti cu transplant de organ ce necesita terapie imunosupresoare etc) trebuie sa primeasca terapie profilactica cu analogi nucleotidici/nucleozidici indiferent de nivelul ADN VHB in timpul terapiei si 6 luni dupa oprirea medicatiei imunosupresoare;
- Toti pacientii AgHBs negativ cu IgG anti HBc pozitivi si AC anti HBs negativi vor primi profilaxie a reactivarii infectiei VHB cu analogi nucleotidici/nucleozidici in cazul in care primesc concomitent terapie imunosupresoare. Terapia cu analogi va fi continuata 6 luni dupa oprirea medicatiei imunosupresoare.
- Toti pacientii AgHBs negativi, IG anti HBc pozitivi si care au AC antiHBs la titru protector care primesc terapie imunosupresoare vor fi atent monitorizati – AC anti HBs la 3 luni interval. In cazul in care se constata scaderea importanta a titrului de anticorpi anti HBs (in jurul valorii de 10ui/ml), se va initia in o schema terapeutica continand analogi nucleozidici/nucleotidici pentru profilaxia reactivarii VHB.

### **Optiuni terapeutice**

- **Entecavir:**

- Doza recomandata -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 adaptata la clearance-ul la creatinina (tabel 1)

## **9. HEPATITA CRONICA VHB – PACIENT PEDIATRIC**

### **9.1. HEPATITA CRONICĂ CU VHB – PACIENȚI NAIVI**

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

- Varsta mai mare de 3 ani
- Copii cu greutate  $\geq 32,6$ kg pentru terapia cu Entecavir
- Adolescenți cu varsta între 12 și < 18 ani cu greutate  $\geq 35$  kg pentru terapia cu Tenofovir
- biochimic:
  - ALT  $\geq 2 \times N$
- virusologic:
  - AgHBs pozitiv – la doua determinari succesive la mai mult de 6 luni interval intre determinari
  - Indiferent de prezenta sau absenta AgHBe
  - IgG antiHVD negativ;

- ADN- VHB  $\geq 2000$  UI/ ml
- Evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienților la initierea medicației antivirale. Indiferent de gradul de fibroză sau gradul de necroinflamatie, pacienții cu hepatita cronică VHB și viremie  $> 2000$  ui/ml, sunt eligibili pentru medicația antivirală. Nu se accepta Fibroscan având în vedere faptul că nu poate evalua activitatea necroinflamatorie.
- Pentru inițierea terapiei cu Entecavir transaminazele trebuie să fie persistente 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 persistente 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 $\alpha$ -2b

- Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/m<sup>2</sup>/administrare (100 000 ui/kg/ administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.
- Durata terapiei: 48 de săptămâni

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

#### • Tenofovir

##### ○ **Adolescenți cu vârstă cuprinsă între 12 și <18 ani, și greutate $\geq 35$ 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

##### • Observatii:

- 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 identica cu cea prezentata in cazul adultului (tabel 3)

##### Evaluarea raspunsului la tratamentul cu interferon:

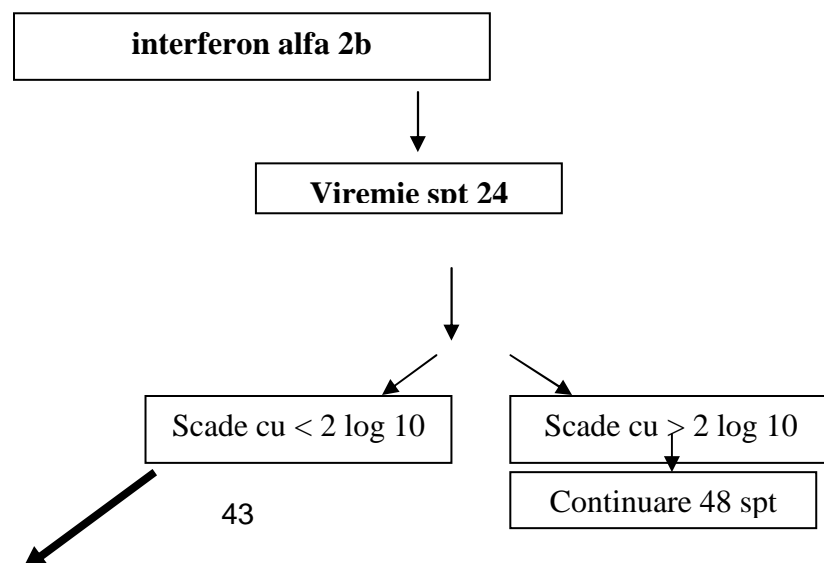
- pentru pacientii cu hepatita cronica HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe si ACHBe la 24, 48 spt de tratament si la 24 spt post-terapie
- verificarea viremiei la 12 spt, la 24 spt, la 48 spt si la 24 spt dupa terminarea terapiei
- pentru pacientii cu viremie  $< 2000$  ui la 6 luni dupa incheierea terapiei cu interferon se va efectua o evaluare a activitatii necroinflamatorii prin Fibro-actitest sau Fibromax.
- Daca in spt 24 viremia HBV nu a scazut cu cel putin  $2\log_{10}$ , sau la end of treatment viremia este  $> 2000$  ui/ml atunci se recomanda intreruperea terapiei.
- Daca viremia HBV se mentine sub  $2000$  ui/ml si se constata reducerea activitatii necroinflamatorii fata de momentul initial, nu se va utiliza o noua schema terapeutica iar pacientul va fi monitorizat anual.
- Daca viremia HBV este detectabila indiferent de valoare si se constata mentinerea necroinflamatiei la valori similare sau mai mari, pacientul va intrerupe terapia

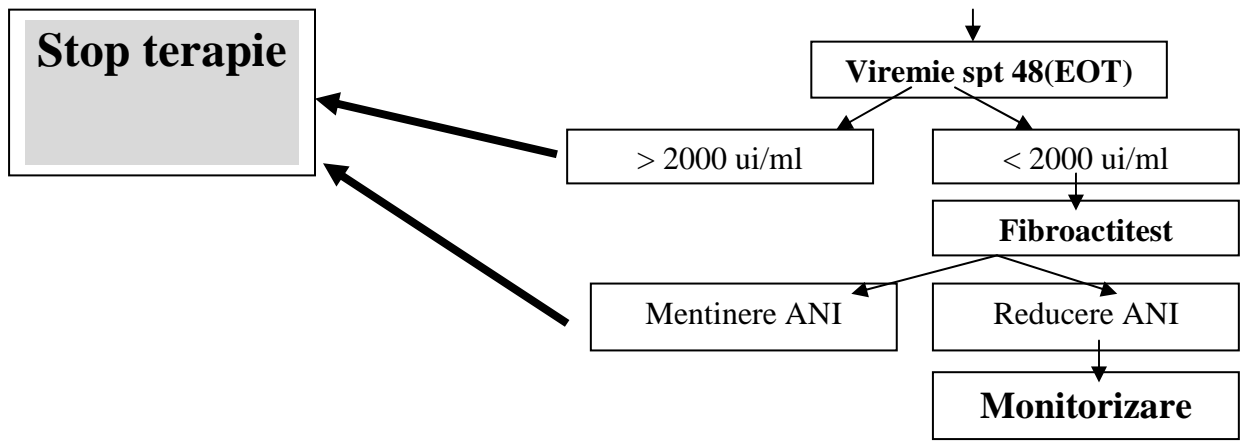
##### Evaluarea raspunsului la tratamentul cu Entecavir si Tenofovir:

- pentru pacientii cu hepatita cronica HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe si ACHBe la 24, 48 spt de tratament si la 24 spt post-terapie
- verificarea viremiei la 12 spt, la 24 spt, la 48 spt si la fiecare 24 spt pana la obtinerea seroconversiei si a negativarii viremiei, apoi inca 2 determinari la interval de 24 saptamani fiecare
- Daca in spt 24 viremia HBV nu a scazut cu cel putin  $2\log_{10}$ , se recomanda intreruperea terapiei, considerandu-se rezistenta primara
- Daca viremia HBV se mentine la saptamana 48 peste  $1000$  ui/ml se ia in discutie rezistenta secundara si se poate continua terapia 6 luni cu reevaluare .
- Daca viremia HBV este detectabila indiferent de valoare se continua terapia pana la obtinerea seroconversiei in sistemul HBs si inca 6 luni de consolidare, dupa seroconversie, cu monitorizare: viremie, AgHBs/ACHBs si AgHBe/ACHBe la 6 luni pana la obtinerea nedetectabilitatii viremiei si 12 luni dupa ce viremia devine nedetectabila

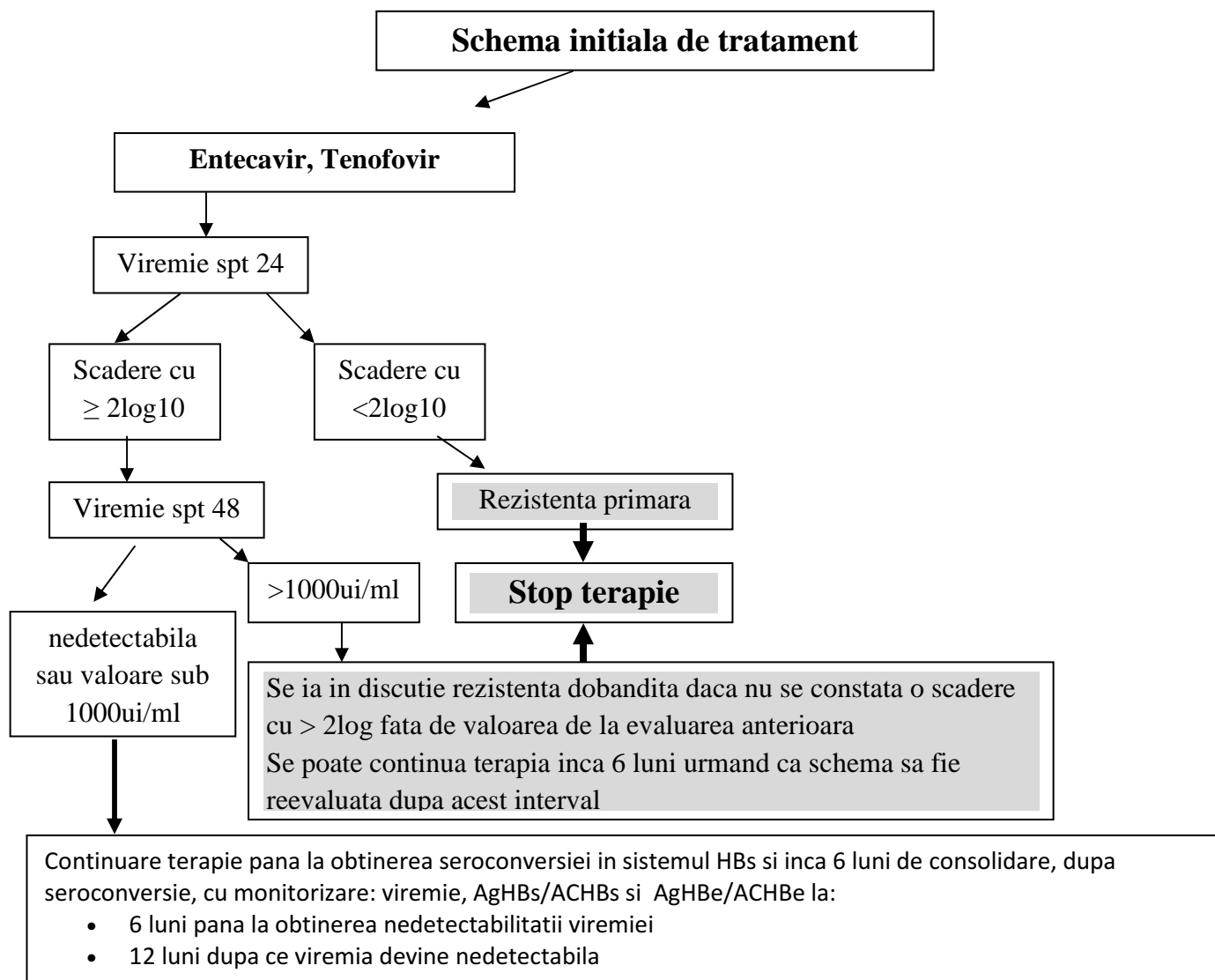
#### 9.1.5. Monitorizarea terapiei antivirale – algoritm terapeutic (fig.6, fig 7)

Figura 6 – Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale in hepatita conica VHB in cazul schemelor terapeutice continand interferon





**Figura 7 – Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale in hepatita cronica VHB sub terapia cu analogi nucleozidici/nucleotidici**



## **9.2. HEPATITA CRONICĂ CU VHB – PACIENȚI PRETRATAȚI**

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

In acest moment pacientii care indeplinesc criteriile de includere pot primi terapie cu Entecavir sau Tenofovir conform schemei terapeutice si de monitorizare identica cu cea a pacientilor naivi

## **9.3. CIROZA HEPATICĂ COMPENSATĂ**

In acest moment nu exista terapie antivirala specifica pentru aceasta categorie de pacienti

#### **9.4. CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ**

In acest moment nu exista terapie antivirala specifica pentru aceasta categorie de pacienti

#### **9.5. HEPATITA CRONICĂ prin COINFECTIE VHB + VHC**

- se tratează virusul replicativ ;
  - la replicarea Virusului VHB se va introduce schema terapeutica cu Interferon alfa 2b conform schemei si monitorizarii pacientilor naivi cu hepatita cronica VHB
  - la replicarea virusului VHC sau ambele virusuri active se va introduce schema de terapie si monitorizare pentru pacientii naivi cu hepatita cronica VHC

#### **9.6. COINFECTIE 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  $\alpha$ -2b**
  - Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/m<sup>2</sup>/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 criterii 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.
- vârstă – 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  $\alpha$ -2b**
  - Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/m<sup>2</sup>/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 chimioterapeutic și / sau imunosupresor)-

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

#### **10. Purtători inactivi de AgHBs**

Categoria de pacienți cu Ag HBs 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 hepatita cronică cu VHB naiv.

10.2 Ag HBs cantitativ peste 1000 UI/ml – pacientul se tratează și monitorizează ca pacientul cu hepatita cronică cu VHB naiv.”



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

**“B.Fome 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”

**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”

**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 durata 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
- II. **Doze:**  
400 mg/lună( după prima injecție, tratamentul cu aripiprazol oral se mai administrează 14 zile consecutive )
- III. **Criterii de includere:**  
Diagnostic ICD 10.
- IV. **Monitorizare:**  
Toleranță, eficacitate,
- V. **Evaluare:**  
2-3 luni.
- VI. **Prescriptori:**  
Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.  
Continuare: medic în specialitatea psihiatrie”

**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.”

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:

*Initiere: 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”*

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”

**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.

#### **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 (medicina internă, medicina de familie) în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate.”



**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 hipoglicemice 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 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  $\text{ClCr} < 60 \text{ ml/min}$  sau  $\text{RFGe} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , 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 (medicina internă, medicina de familie) în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate.”

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:**

Combinația (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 $\gamma$ (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: 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**

Combinația (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.** Combinația (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 (medicina internă, medicina de familie) în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate.”

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

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

Combinația (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, 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, 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 utilizată 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 plasmatice 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 (medicina internă, medicina de familie) în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate.”

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

#### “1.Definiție

Bronopneumonia 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 turgescențe
- semne de insuficiență respiratorie: cianoză centrală, flapping tremor, alterarea stării de conștiință

#### 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 si doze

Indacaterolum este indicat ca tratament bronhodilatator de întreținere. Intrucat 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 si spirometrie

### 5. Intreruperea tratamentului

- Apariția semnelor de hipersensibilitate: reacții alergice, angioedem (inclusive dificultăți la respirație sau înghițire, umflare a limbii, buzelor și feței), urticarie sau erupții cutanate
- Bronhospasm paradoxal
- Agravarea bolii
- Apariția efector sistemice.
- Apariția efector 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 in special la pacienții cu diabet zaharat.

### 6. Prescriptori

Initierea se va face de catre medicii din specialitatea pneumologie, alergologie, medicina interna iar continuarea se poate face și de către medicul de familie în dozele și pe durată recomandată în scrisoarea medicală”



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

#### **"I. Definiție**

Bronopneumonia 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:**

Glicopironium 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 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 conștiință

##### **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 si doze

Glicopiróniu este indicat ca tratament bronhodilatator de întreținere. Întrucât schema terapeutică cu glicopiróniu este mai ieftină decât cea cu tiotropiu, la pacienții naivi care nu au fost tratați anteriori cu antimuscarinice cu durată foarte lungă de acțiune, tratamentul se inițiază cu glicopiróniu, iar doza recomandată constă în inhalarea conținutului unei capsule, o dată pe zi, utilizând inhalatorul.

#### V Monitorizarea tratamentului

Se face pe baza semnelor clinice si spirometrie

#### VI Întreruperea tratamentului

- Apariția semnelor de hipersensibilitate: reacții alergice, angioedem (inclusive 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 durată recomandată în scrisoarea medicală”

**După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 189, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.190 cod (B03XA03); DCI METOXY-POLYETHYLENE 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 o dată la două săptămâni în injecție unică intravenoasă sau subcutanat
- b. la pacienții dializați 0.6 mcg/kg o dată la două săptămâni (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), în injecție unică intravenoasă sau subcutanat

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 metoxipolietilenglicol 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 subcutanat 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. Tratamentul 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.”

**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. Tratamentul anemiei (hemoglobină sub 11g/dL) din Boala cronică de rinichi, atât la pacienții în faza predializă cât și la pacienții supuți 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 initiale**

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 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 epoetin.

**Prescriptori**

Medici din specialitatea nefrologie “